

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

THÈSE

N°

202

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Eliane SZTROSBERG, épouse GLUCKMAN

Née le 25 Février 1940, à Paris 14e

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE DEUX CAS D'AGRANULOCYTOSE AIGUE
ETUDE CRITIQUE DES SYNDROMES HEMATOLOGIQUES
REVELANT OU S'ASSOCIANT A LA TUBERCULOSE AIGUE

Président : M. J. BOUSSER, Professeur

ANNEE 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Eliane SZTROSBERG, épouse GLUCKMAN

Née le 25 Février 1940, à Paris 14e

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS DE DEUX CAS D'AGRANULOCYTOSE AIGUE
ETUDE CRITIQUE DES SYNDROMES HEMATOLOGIQUES
REVELANT OU S'ASSOCIANT A LA TUBERCULOSE AIGUE

Président : M. J. BOUSSER, Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)

Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)

	MM.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
	—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	GROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	OLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon.	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu.	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière.	SICARD (A.)
	Tenon.	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (D.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)

Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)

Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque. }
Conservateur du Musée d'Histoire de la } M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine. }

Conservateurs. { Mme FORGET (F.),
Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires { Mmes CONTET (J.),
Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père ,

qui m'a élevée, aidée et soutenue.
Il m'a permis de réaliser ma vocation.

A mes parents

In Memoriam

A mon mari

A mon fils

A mes beaux parents

A mes amis

A mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques BOUSSER,

qui m'a fait l'honneur de me confier
cette thèse et d'en accepter la prési-
dence.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A mon Maître, le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER

qui m'a guidée dans mes travaux et m'a
toujours témoigné une grande bienveil-
lance.

Qu'il trouve ici l'expression de ma pro-
fonde reconnaissance.

A mon Maître, Monsieur le Professeur Georges MATHE
Professeur de la Chaire de Cancérologie Expérimentale

qui dirige et anime son équipe avec
passion et libéralisme.
En reconnaissance de son enseignement.

A son équipe toute entière et particulièrement :

les Professeurs agrégés	Jean-Louis AMIEL Albert CATTAN
les Docteurs	Léon SEHWARZENBERG Maurice SCHNEIDER

En témoignage de mon amitié.

A Monsieur le Professeur SIGUIER

qui m'a appris qu'en médecine tout était
passionnant.

En témoignage de ma profonde admiration.

A mon Maître, le Professeur Jean BERNARD

En témoignage d'admiration et de reconnaissance pour tout ce que j'ai appris dans son service.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur agrégé Pierre GODEAU

Monsieur le Professeur agrégé Michel BOIRON

Monsieur le Professeur agrégé Maxime SELIGMANN

Monsieur le Professeur agrégé Yves NAJEAN

A Monsieur le Professeur Agrégé Robert ZITTOUN

dont l'enthousiasme et les connaissances
m'ont beaucoup apporté.

En témoignage de mon admiration et de
mon amitié.

Au Docteur Alain BERNADOU

Je l'assure de ma très fidèle amitié.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur J. MEILLERE
Monsieur le Professeur R. HOUDART
Monsieur le Professeur J. BOUSSER
Monsieur le Professeur J. VIALATTE
Monsieur le Professeur G. MATHE

Internat :

Monsieur le Docteur P. BRETON
Monsieur le Professeur J. BOUSSER
Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER
Monsieur le Professeur G. MATHE
Monsieur le Professeur F. SIGUIER
Monsieur le Professeur J. BERNARD

A Gilles DELLUC

A Janine DUMONT

A André BASCH

A Catherine DESRIEUX

En témoignage de mon amitié.

A mes collègues, à mes externes, à mes infirmières.

PLAN

Introduction

I- HISTORIQUE

II - PRESENTATION de deux Observations.

III - REVUE de la LITTERATURE

A - Les différents syndromes observés.

B - Etude des cas de la littérature

IV - PATHOGENIE

A - Immunité dans la tuberculose

- expérimentale

- humaine

B - Hypothèses pathogéniques dans la tuberculose aiguë.

V - TRAITEMENT

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

La tuberculose aiguë des organes hématopoïétiques est une affection grave, presque constamment mortelle, de diagnostic souvent méconnu.

Elle se présente presque toujours sous l'aspect d'une maladie infectieuse dépourvue d'éléments cliniques permettant de l'identifier.

L'examen sanguin met en évidence une maladie du système hématopoïétique dont l'éventail est extrêmement ouvert : anémie simple ou mégaloblastique, agranulocytose, aplasie, réaction leucémoïde.

Mais l'autopsie se borne à montrer, disséminés dans la plupart des organes, y compris dans la moelle osseuse, de petits foyers de nécrose où pullulent des bacilles tuberculeux. Ces foyers, si l'on en excepte quelques formes de transition qui se rapprochent plus ou moins des miliaires, ne montrent ni cellules épithélioïdes, ni cellules géantes. Les phthisiologues allemands à qui l'on doit la connaissance et les notions essentielles de cette maladie, ont proposé pour la qualifier sur le terrain anatomo-pathologique, le terme de septicémie tuberculeuse aréactive, et étant donné son pronostic souvent fatal, l'ont qualifiée du point de vue clinique de gravissime, d'acutissime, de foudroyante.

A côté de ces formes foudroyantes, il existe des formes plus atténuées, d'évolution chronique dans lesquelles il faut se demander si la découverte d'un B K n'est qu'une complication infectieuse d'une hémopathie chronique, ou s'il peut à lui seul expliquer toute la maladie. Nous verrons plus loin que ce problème est très loin d'être résolu.

I. - NOTE HISTORIQUE

Reiche en 1914 isole le premier cette affection dans son mémoire intitulé "Sepsis tuberculosa acutissima ou typhobacillose de Landouzy".

Ce terme a été ultérieurement utilisé par de nombreux auteurs : Nasse en 1931, Jakobowicz en 1934, Watjen en 1935, Steinbrick en 1938, Velten et Fatum en 1940, Flaig puis Shenkzu Scheinsburg en 1941.

De nombreuses appellations ont été données à cette maladie si bien qu'il est pratiquement impossible de connaître tous les cas qui ont été publiés.

Si nous demeurons dans le cadre des appellations purement tuberculeuses, le mieux est de citer celles que nous empruntons à la monographie de Schmid (Stuttgart, 1951) : "Les tuberculoses généralisées": (72 ter)

- Tuberculose généralisée aiguë sans tubercules typiques (Reilly et Bollin, 1931).
 - Forme nécrotique de miliaire tuberculeuse (Rotsein, 1937).
 - Septicémie tuberculeuse aréactive généralisée (Konzelman, 1935).
 - Septicémie tuberculeuse fulminante (Blair et Pagel, 1947).
-

II. - PRESENTATION DE DEUX OBSERVATIONS

Avant l'introduction des antibiotiques antituberculeux, ces formes étaient toujours mortelles, surprise d'autopsie ; actuellement, malgré les progrès des méthodes d'investigation, malgré les nombreuses publications qui lui sont consacrées, les cas de diagnostic fait avant la mort et de guérison restent exceptionnels.

C'est ce qui fait l'intérêt de nos deux observations, puisque dans les deux cas il s'agissait de malades atteints d'agranulocytose aiguë symptomatique d'une tuberculose, et que dans les deux cas les malades ont guéri :

La première observation est celle d'une femme âgée de 35 ans entrée dans le service du Professeur Bousser en février 1967 pour agranulocytose aiguë.

Dans ses antécédents, on ne note rien d'extraordinaire : des sinusites fréquentes, des céphalées souvent unilatérales avec nausées et photophobie discrète, un syndrome dépressif lié à des ennuis familiaux. Elle a eu quatre enfants bien portants ; accouchements et grossesses ont été normaux.

La maladie elle-même a éclaté brusquement, marquée par un syndrome grippal dix jours avant l'hospitalisation, fait de rhinorrhées, fièvre à 38°, avec frissons et céphalées ; mais cette grippe dure anormalement ; la fièvre s'élève et persiste entre 39° et 40°, l'état général s'altère avec malaises syncopaux, nausées, céphalées violentes. Son médecin prescrit des antibiotiques : Tétracycline puis Pénicilline, Streptomycine, des antalgiques dont du Pyramidon. Il fait une numération formule sanguine qui montre 3 500 000 globules rouges, 1 500 globules blancs avec 6 % de polynucléaires neutrophiles, une vitesse de sédimentation à 19 à la 1ère heure. 2 jours après, il y a 600 globules blancs et 0 polynucléaires ; la malade est alors hospitalisée dans le service avec le diagnostic d'agranulocytose aiguë au Pyramidon.

A l'entrée :

L'état général est bien conservé, la malade n'a pas maigri,

n'a pas de sueurs nocturnes, garde un appétit correct, la température est à 38°. L'examen clinique est entièrement négatif, en particulier il n'y a ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni adénopathies, l'examen pulmonaire et cardiaque est normal.

La numération formule sanguine montre : 4 280 000 globules rouges, 1 500 globules blancs dont 21 % de polynucléaires neutrophiles, 1 métamyélocyte, 74 lymphocytes, 1 monocyte, 3 mononucléaires, 249 000 plaquettes, 1,8 % de réticulocytes.

La moelle est riche ; il existe un aspect de blocage au niveau des métamyélocytes dans la lignée granuleuse.

On confirme donc le diagnostic d'agranulocytose aiguë au Pyramidon. On présume la guérison rapide et après trois hémocultures la malade est mise sous antibiotiques : Pénicilline 50 millions, Transcylcline 1 g en perfusion intra-veineuse. Sous l'influence de ce traitement : la fièvre ne baisse pas, elle reste en plateau entre 39° et 40° ; l'examen clinique est toujours négatif, la leucopénie ne se répare pas complètement, le chiffre des globules blancs restant entre 3 000 et 4 000 avec 40 % de polynucléaires neutrophiles ; il existe une petite anémie hypochrome, sidéropénique, vers 3 500 000.

La vitesse de sédimentation est à 15 à la première heure.

Devant la persistance de cette fièvre, on recherche un foyer infectieux :

Examen stomatologique, oto-rhino-laryngologique, sérodiagnostic de Wright, de Félix, hémocultures (12 ont été pratiquées) débit hématies-leucocytes minute, culots urinaires sont normaux.

Les radiographies pulmonaires, l'urographie intra-veineuse et la cholécystographie sont normales.

La cuti-réaction est positive, la recherche de B K dans le liquide gastrique est négative ; on fait une myéloculture qui reviendra négative. Les antistreptolysines sont normales.

On recherche une maladie inflammatoire malgré la V.S. peu élevée, mais les recherches de cellules L.E. sont négatives, les anticorps anti-DNA, la réaction de Latex et Valer-Rose, le test de Coombs, les anticorps antileucocytes sont négatifs.

Au tout d'un mois d'antibiothérapie continue, d'abord faite de pénicilline - transcylcline, puis de kéflin et kanamycine, se pose le problème du traitement.

Nous avons pensé à ce moment à une tuberculose mais il n'y avait aucune certitude : la positivité de la cuti, dont l'ancienneté

n'était pas connue de la malade, n'était pas un argument suffisant.

Pensant alors à un syndrome inflammatoire d'étiologie inconnue, nous mettons cette malade à la corticothérapie : 40 mg de Prednisone par jour. Ce traitement n'amène aucune amélioration. La fièvre au lieu d'être en plateau à 40°, décrit de larges oscillations entre 38° et 41°, l'état général s'altère, la numération formule sanguine ne bouge pas.

C'est alors que deux faits nouveaux surviennent :

1.- Une petite perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques qui, normales au départ, montrent maintenant une rétention franche de la BSP.

2.- Une image anormale parahilaire droite. Les tomographies de face et de profil montrent qu'il s'agit d'une adénopathie.

La cuti se négative mais la malade est sous Prednisone et ce traitement est connu pour donner un tel phénomène. On décide alors de faire une bronchoscopie avec biopsie bronchique et une ponction-biopsie du foie.

Mais avant l'arrivée des résultats apparaît brutalement un syndrome asphyxique aigu et la radio pulmonaire demandée en urgence, montre une miliaire à gros grains. Le diagnostic de tuberculose est fait.

Le même jour arrivent les résultats des deux biopsies :

1.- Biopsie de l'éperon de la bronche lobaire moyenne : le prélèvement effectué comprend un large lambeau de muqueuse bronchique. Celui-ci est occupé par d'importantes lésions inflammatoires du chorion. Parmi ces infiltrats inflammatoires diffus se voient deux formations nodulaires nettement individualisées, formées de cellules épithélioïdes et de macrophages, cernés de lymphocytes. On n'y voit pas de cellules géantes. L'un des nodules est humide, un peu oedémateux.

Ces lésions évoquent avant tout l'idée d'une tuberculose bronchique.

2.- La ponction-biopsie du foie montre un parenchyme dans sa presque totalité normal ; mais, à l'une des extrémités s'observe un micro-nodule inflammatoire. Il est circonscrit avec un centre fibrinoïde, des macrophages de type parfois épithélioïde à la périphérie et deux cellules géantes.

Il s'agit à l'évidence d'une tuberculose miliaire hépatique.

3.- La biopsie médullaire montre une réticulo-fibrose avec moelle peu riche, pas de zones de nécrose.

La malade est bien sûr mise immédiatement à un traitement par Isoniazide, Streptomycine et Trécator. L'effet est spectaculaire sur la température qui redevient normale au bout de quelques jours. Par contre, les lésions pulmonaires et hématologiques vont persister plus longtemps.

Elle a été revue au bout d'un an de traitement : le chiffre de globules blancs est à 4 700 avec 63 % de polynucléaires neutrophiles, l'état général est excellent.

Cette malade nous a posé et continue à nous poser de nombreux problèmes. En effet s'agit-il d'une agranulocytose aiguë médicamenteuse, puis de l'apparition d'une tuberculose aiguë favorisée par la leucopénie et la corticothérapie ?

En fait, il semble qu'il se soit agi d'une tuberculose depuis le début. Nous avons appris, lors de l'enquête familiale faite ultérieurement, que les quatre enfants de la malade, qui n'avaient pas reçu le B.C.G. avaient tous viré leur cuti ; il y aurait donc eu un contagé familial récent.

Il est possible que la prise de Pyramidon ait favorisé l'apparition des anomalies sanguines et l'aggravation de la tuberculose. La seule certitude d'une sensibilisation au Pyramidon serait une épreuve thérapeutique au Pyramidon à distance de la maladie actuelle, mais il est bien évident qu'on est peu porté à la faire.

Il est à signaler que la recherche d'anticorps anti-leucocytes en présence de Pyramidon s'est révélée négative, mais ce test n'a pas de valeur absolue. Enfin il faut signaler l'extrême difficulté du diagnostic de tuberculose des organes hématopoïétiques, car toutes les recherches de BK dans les crachats et dans la moelle s'étaient montrées négatives. Ce n'est qu'au bout de deux mois que nous avons vu paraître des signes cliniques et radiologiques qui ont pu orienter le diagnostic ; et il est bien possible que cette extériorisation ait été liée à la corticothérapie, celle-ci ayant favorisé l'apparition d'une anergie et l'éclosion de la maladie.

Enfin, pour placer ce cas dans le cadre de la maladie tuberculeuse, il semble que nous ayons eu affaire à une primo-infection tuberculeuse, puisque le premier signe apparu a été une adénopathie médiastinale ; mais nous n'avons pas vu le chancre d'inoculation et c'est peut-être parce qu'il s'agissait de lésions fraîches au début, que la survenue d'une agranulocytose médicamenteuse aurait pu favoriser la dissémination que nous avons constatée.

Le second malade, un homme âgé de 59 ans, entre dans le service en Juillet 1967 pour fièvre au long cours résistante aux antibiotiques.

Dans ses antécédents, on note la découverte d'un souffle cardiaque en 1940, ne s'accompagnant d'aucun signe fonctionnel. On ne retrouve pas d'antécédents de rhumatisme articulaire aigu.

En 1964, à l'occasion d'une bronchite avec radiographie pulmonaire normale, on découvre un diabète modéré, bien équilibré par le régime et un comprimé de Glucidoral.

La maladie débute progressivement, en Janvier 1967, par un épisode grippal avec toux et fièvre ; depuis cet accident, le malade est fatigué et surtout fait des accès fébriles d'abord intermittents puis continus entre 38° et 39°. L'état général est malgré tout bien conservé : il n'y a pas de sueurs nocturnes, pas d'amaigrissement important, l'appétit est normal. Il existe une toux avec expectoration abondante. Son médecin prescrit des antibiotiques : Chymocycline, puis Pénicilline et Streptomycine ; il fait une numération formule sanguine qui montre 3 900 000 globules rouges, 1 000 globules blancs avec une formule normale ; la vitesse de sédimentation est très élevée à 95 à la première heure.

Le malade est alors hospitalisé dans le service du Pr Faquet, avec la suspicion de Maladie d'Osler en Mai 1967.

A l'entrée, on est en présence d'un malade en bon état général, pesant 85 Kg. On retrouve le souffle d'insuffisance aortique, la cardiopathie étant bien tolérée ; une splénomégalie nette est notée ; le reste de l'examen est normal. La fièvre oscille entre 38° et 39°.

La numération formule sanguine montre une anémie modérée à 3 600 000 globules rouges et surtout 600 globules blancs avec 61 % de polynucléaires neutrophiles, 179 000 plaquettes. La moelle est riche avec une importante réaction érythroblastique, une lignée granuleuse normale.

Le diagnostic d'endocardite lente d'Osler était donc fort probable, devant une fièvre prolongée chez un malade porteur d'une cardiopathie soufflante, avec splénomégalie ; la leucopénie importante était mal expliquée : elle fut considérée comme secondaire à la prise de Glucidoral, bien que la recherche d'anticorps anti-leucocytes en présence de Glucidoral se soit montrée négative.

Une brucellose et une fièvre typhoïde ont été éliminées par les sérodiagnostics spécifiques. 7 hémocultures furent pratiquées, toutes négatives. U.I.V. et H.L.M. sont normaux.

La fibrine est à 5,2 g, la vitesse de sédimentation à 66 à la

première heure, les A.S.L.O. à 125 U, la cuti-réaction négative mais l'ID à 10 U positive.

Le 26 Mai, le malade est mis à un traitement antibiotique par Pénicilline 30 millions, Streptomycine 1 g. Sous l'influence de ce traitement, la fièvre baisse mais reste aux environs de 38°, la leucopénie persiste et descend même vers 400 globules blancs.

Au bout de 25 jours de traitement, on arrête les antibiotiques, de nouvelles hémocultures sont pratiquées toujours négatives. Puis se précise une nouvelle poussée septicémique et le malade est mis sous Keflin et Erythromycine ; mais l'absence de défervescence thermique, la persistance de la leucopénie, les modifications des protéines sanguines (hypergammaglobulinémie à 40 %) évoquent une hémopathie et le malade est envoyé dans le service du Pr Bousser.

L'examen montre un malade fébrile à 38°2, en mauvais état général, très asthénique. L'examen cardio-vasculaire est inchangé par rapport aux examens précédents, mais il existe une ascite avec circulation veineuse collatérale, pas de gros foie, le pôle inférieur de la rate est perçu.

Les signes hématologiques se limitent à une leucopénie à 1 100 avec 76 % de polynucléaires, avec une moelle normale.

La ponction d'ascite ramène un liquide à type de transsudat contenant 72 g/l de protéines et de formule lymphocytaire. Deux hémocultures reviennent positives au staphylocoque pathogène affirmant l'existence d'une septicémie.

Sous l'influence de l'association Keflin 15 g, Streptomycine 1 g et Colimycine 5 millions, la fièvre tombe de 40° à 38° mais ne se normalise pas et au bout de 3 semaines la fièvre remonte à 40° ; c'est alors qu'on apprend l'existence de BK dans les cultures du liquide d'ascite. Le diagnostic de tuberculose est donc fait.

La laparoscopie montre un foie normal avec cependant plusieurs taches blanchâtres ; le péritoine pariétal dans la fosse iliaque droite est irrégulier, grumeleux.

Le malade est soumis alors au traitement par Isoniazide et Trécator ; l'état général s'améliore, mais la fièvre ne se normalise que très lentement, au bout de deux mois. L'ascite disparaît très vite. Mais à la sortie du malade, en Octobre 1967, la numération formule sanguine reste inchangée.

Revu récemment, le malade va bien.

En conclusion : on est tenté de mettre tout sur le compte de la tuberculose puisque dès le début de la maladie seule la Streptomycine a pu avoir une action sur la fièvre, l'arrêt de celle-ci a entraîné une rechute thermique et l'évolution sous traitement antituberculeux a été favorable. La septicémie à staphylocoque ne serait qu'un accident de surinfection chez un malade neutropénique.

On peut également faire le raisonnement inverse : notre malade avait une agranulocytose aiguë liée à la prise de Glucidoral et l'on sait que ce médicament donne une atteinte médullaire sévère puisque certains cas d'agranulocytose aiguë au Glucidoral ont eu une évolution mortelle (3 bis).

Dans cette optique, la septicémie à staphylocoque, la tuberculose aiguë ne seraient que des accidents venant compliquer une défaillance momentanée du système immunitaire, la leucopénie étant ensuite entretenue par l'infection.

III. - REVUE DE LA LITTÉRATURE

A - LES DIFFERENTS SYNDROMES OBSERVES

La lecture de ces deux observations montre bien la difficulté de diagnostic des tuberculoses généralisées. Ce diagnostic est rendu encore plus difficile devant la multiplicité des syndromes hématologiques rencontrés. C'est ainsi que dans chaque chapitre de l'hématologie on retrouve la tuberculose dans l'énumération des étiologies.

On a pu décrire donc :

- des syndromes de cytopénie,
- des syndromes de prolifération dits réactions leucémoïdes.

I. - Syndromes de cytopénie

1) Les anémies :

a - Dans la tuberculose commune, une anémie modérée est fréquente, de type hypochrome sidéropénique, comme on en voit dans tous les syndromes infectieux sévères (59).

Rarement l'anémie est sévère sauf dans les cas d'atteinte intestinale, dans les miliaires et dans les tuberculoses des organes hématopoïétiques.

b - Les anémies hémolytiques (17) (57)

L'association entre la tuberculose et l'hémolyse est mal expliquée. D'une part, il se peut que les sujets ayant une tuberculose évolutive soient plus aptes à développer une anémie hémolytique cryptogénétique que des malades qui n'ont pas de tuberculose.

Fisher (1947), par exemple, en revoyant 11 cas d'anémie hémolytique acquise, a trouvé chez 5 malades des antécédents tuberculeux.

D'autre part, certains malades développent une anémie hémolytique sévère et ont une tuberculose à la splénectomie ou à l'autopsie.

Des exemples de cette association ont été donnés par Thompson (1936) et Engelbreth-Holm (1938). Plus récemment, une anémie hémolytique sévère chez des malades atteints de tuberculose active a été décrite par divers auteurs dans les circonstances suivantes :

- . Spira (1943) : tuberculose hilare de l'enfant
- . Mollison (1947) : tuberculose avancée
- . Lindeboom (1950) : tuberculose généralisée aréactive
- . Hemmeler et Lob (1950) : tuberculose splénique
- . Plancher, Revol, Lejeune et Jouvenceaux (1952) : tuberculose miliaire.
- . Plum (1954) : adénopathies généralisées chez un enfant.
- . Gieszich : tuberculose splénique
- . Jendl, Jacob et Deland (1961) : tuberculose miliaire.

Un degré mineur d'hémolyse basé sur des études de durée de vie des globules rouges a été rapporté par Schlegel et Bottner (1951) dans la tuberculose pulmonaire et par Miescher, Gsell et Fust (1955) dans la tuberculose du cobaye.

c - Les anémies mégaloblastiques (79) (3) (62)

Elles ne se voient que lorsqu'il y a une atteinte anatomique du grêle par le processus tuberculeux.

Elles réalisent une anémie mégaloblastique et mégalocytaire avec un tubage gastrique normal, un facteur intrinsèque normal, une diminution de la vitaminémie B_{12} , un test de Shilling très perturbé. L'anémie régresse après traitement chirurgical ou après vitamine B_{12} ou acide folique ou même tétracycline. Elle serait due à la colonisation du grêle par une bactérie anormale qui dévierait de l'hôte l'acide folique et la vitamine B_{12} .

2) La leucopénie : (2) (22) (69) (71) (74)

a - La leucopénie est fréquente dans la tuberculose banale en évolution.

Le monocyte a une part importante dans la réaction cellulaire

au bacille de Koch.

Les lipoides du BK sont phagocytés par les monocytes et partiellement dégradés, se transformant en cellules épithélioïdes. Cette activité se reflète dans la circulation générale et il est actuellement accepté que la monocytose chez un tuberculeux est un signe défavorable. En suivant l'évolution de malades tuberculeux, une attention considérable est donnée au rapport monocytes sur lymphocytes, car ce dernier varie en raison inverse du premier dans cette maladie et une lymphocytose survient lorsqu'une lésion tuberculeuse est en voie de guérison (Doan) (21).

b - L'agranulocytose pure (69) (74) est relativement rare. Elle s'accompagne soit d'une moelle pauvre, soit d'une moelle riche avec aspect de blocage au niveau des promyélocytes ou des myélocytes.

3) Thrombopénie (18)

Elle est rarement isolée. Son origine est soit périphérique soit centrale.

4) Aplasies médullaires : (4, 13, 19, 26, 29, 30, 50, 51, 53, 54, 55, 68)

Elles sont souvent intenses, sévères, d'évolution progressive.

5) Myélofibrose : (15) (58 bis)

Elle est caractérisée par un début insidieux, une splénomégalie, une anémie modérée. Polychromatophilie et normoblastes sont présents dans le sang périphérique en dépit du degré léger de l'anémie. Les globules blancs sont normaux, bas ou très élevés, pseudoleucémoides. Des plaquettes atypiques et des mégacaryocytes jeunes ont été retrouvés dans le sang dans quelques cas.

La moelle est scléreuse ou avec myélofibrose, la cellularité uniforme de la moelle leucémique manque.

La rate, outre les foyers de nécrose caséuse, montre une métaplasie myéloïde avec des foyers disséminés de cellules rouges et blanches immatures et des mégacaryocytes, sans aspect leucémique.

On peut la différencier des formes idiopathiques par l'âge plus jeune des malades, l'existence d'une hyperpyrexie, la rate moins grosse, l'évolution rapidement mortelle (Fontain et Creil) (31).

II.- Réactions leucémoïdes

La tuberculose peut simuler :

- une leucémie aiguë myéloblastique avec parfois présence de corps d'Auer (40, 42, 43, 45, 47, 64), 73, 75, 78, 38 bis
- une leucémie aiguë lymphoblastique plus rarement (34)
- une leucémie lymphoïde chronique avec de nombreux lymphocytes atypiques (12) (34)
- une leucémie myéloïde chronique de façon non exceptionnelle (16).

En fait de nombreuses formes de transition peuvent se voir et certains malades commencent leur maladie par une atteinte d'une seule lignée (leucopénie par exemple) puis celle-ci se transforme en aplasie et parfois ils font une réaction leucémoïde terminale.

III.- Les formes spléniques pures et hépatiques pures

Elles sont bien différentes et ne seront pas étudiées dans ce travail.

B - ETUDE DES CAS DE LA LITTÉRATURE

Nous avons revu 72 observations de tuberculose des organes hématopoïétiques dans la littérature, pour essayer de dégager ce qu'elles ont de commun, ce qui différencie un sujet qui répondra à une agression bacillaire par une insuffisance médullaire, ou, au contraire, par une prolifération, enfin pour savoir s'il faut garder le concept de tuberculose des organes hématopoïétiques ou le rejeter et penser que l'agression bacillaire est mal supportée du fait d'une hémopathie coexistante.

Nous nous sommes volontairement limités à l'étude des cas publiés depuis les quinze dernières années, car l'étude de la maladie a sûrement été modifiée par la découverte des chimiothérapies anti-leucémiques, de la cortisone et des traitements antituberculeux.

1 - Quelques caractères généraux les rassemblent surtout au point de vue du terrain et des signes cliniques d'appel.

a - L'âge des malades (figure n° 1)

73 % des malades ont plus de 50 ans

16 % des malades ont plus de 70 ans.

C'est donc une maladie atteignant avec prédilection les sujets âgés.

Il ne semble pas y avoir de prédominance de sexe.

b - Le mode de début est variable

Dans 49 cas, il est progressif en quelques mois.

Dans 23 cas, il est brutal.

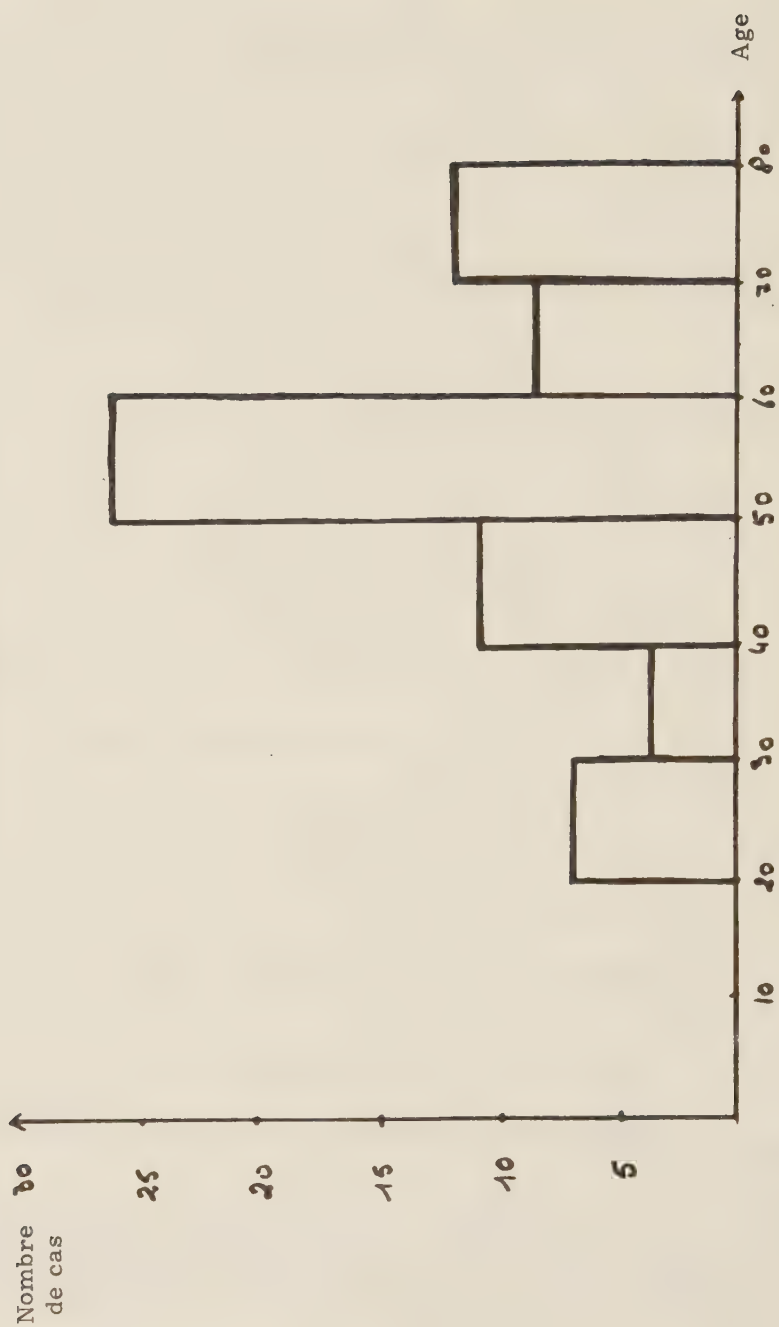
- Au cours de la période prodromique, les signes cliniques le plus souvent rencontrés sont (figure n° 2) :

. la fièvre souvent modérée ou au contraire à 40°

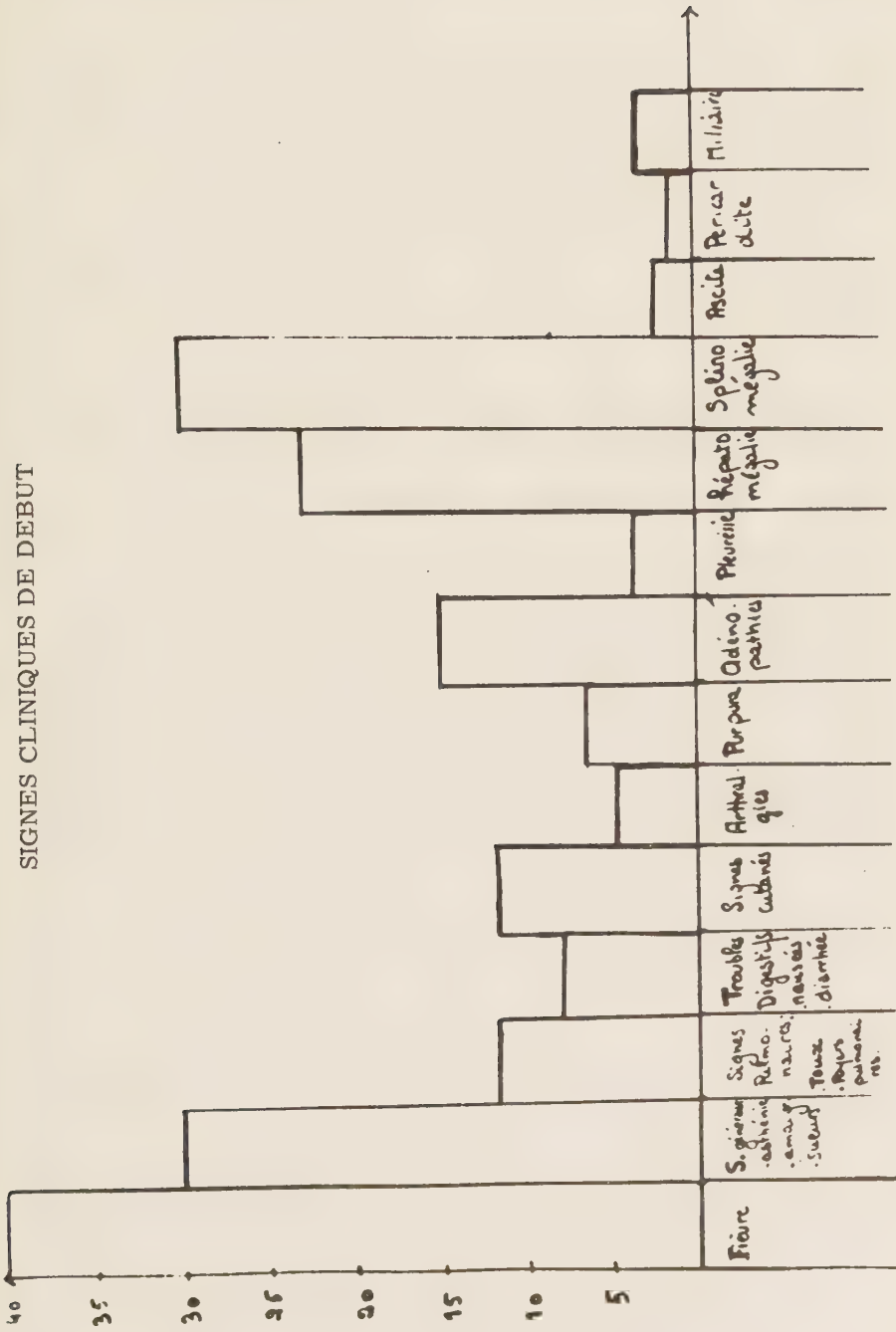
. l'altération de l'état général : sueurs, amaigrissement, anorexie, asthénie,

. des signes cutanés sous forme de rash, d'éruption érythémato-papuleuse, papuleuse, d'érythème noueux. Ils n'ont aucune spécificité diagnostique, mais leur présence permet malgré tout d'évoquer le diagnostic. En fait ils sont fugaces et se voient essentiellement pendant la période prodromique.

REPARTITION SELON L'AGE



SIGNES CLINIQUES DE DEBUT



. sont beaucoup plus rarement retrouvés : des signes pulmonaires, des troubles digestifs vagues, des arthralgies, un ictère.

- Lorsque se dévoilent les signes hématologiques :

. la fièvre est un signe quasi constant ; elle oscille entre 38° et 40° ; elle ne manque que dans 3 observations.

. le foie est augmenté de volume dans 24 cas.

. la rate est augmentée de volume dans 30 cas ; elle a le mérite d'attirer l'attention surtout si l'aspect hématologique oriente vers une aplasie.

. parmi les autres signes cliniques :

- des adénopathies superficielles ou plus rarement médiastinales sont retrouvées dans 15 cas.

- un foyer d'une base pulmonaire, 6 fois

- une pleurésie, 4 fois

- une miliaire radiologique pulmonaire, 3 fois

- plus rarement une ascite, une péricardite, une orchite, une hématurie.

Ces derniers signes ont évidemment un énorme intérêt puisqu'ils vont orienter le diagnostic vers une tuberculose : en fait, comme nous le verrons plus loin, l'évolution est souvent si rapide que leur seule présence doit faire instituer un traitement antituberculeux sans attendre le résultat de la culture.

c - L'étude des antécédents de ces malades peut apporter des éléments intéressants.

Dans 35 % des cas, on retrouve des antécédents tuberculeux.

En effet dans 16 cas, il existait une tuberculose pulmonaire cicatricielle découverte sur la radiographie pulmonaire systématique ou à l'autopsie ; dans 7 cas, une pleurésie sérofibrineuse ; dans 1 cas, une tuberculose génitale ; 1 fois un contagion récent.

d - Enfin certaines terrains sont particulièrement exposés à une tuberculose aiguë :

. malades traités par les corticoïdes au long cours

. hémopathies malignes, collagénoses, cirrhoses.

Dans trois cas on trouve une exposition à des toxiques : 1 cas à la sulfadiazine (agranulocytose rapidement mortelle en 15 jours) (1), 2 cas au benzol (53).

2 - Au point de vue biologique, tout peut se voir avec toutes les formes de transition d'un malade à l'autre et chez le même malade.

a - L'anémie est pratiquement constante ; en effet on ne trouve que 6 cas où le taux des globules rouges est entre 4 et 5 millions ; tous les autres ont une anémie entre 700 000 et 3 500 000 globules rouges.

Il est à noter que nos deux malades avaient une anémie modérée vers 3 500 000 globules rouges.

Cette anémie peut prendre tous les types ; le plus souvent elle est hypochrome, microcytaire, plus rarement macrocytaire.

Une anémie mégaloblastique n'est retrouvée que dans 2 observations :

- Chevallier (1954) (12) publie l'observation d'un homme de 38 ans, atteint d'anémie mégaloblastique avec hépatosplénomégalie ; au cours de l'évolution est survenue une réaction leucémoïde et le malade est décédé au bout d'un an d'évolution. L'autopsie a montré une tuberculose aréactive au niveau du foie, de la rate, de la moelle, du poumon, fourmillant de BK, sans infiltration leucémique des viscères.

- Olmer (1958) (62) décrit le cas d'un homme de 52 ans, asthénique depuis 6 mois, qui présentait de la fièvre, une grosse rate, des adénopathies cervicales. L'examen hématologique montrait une anémie mégaloblastique sans leucopénie ni thrombopénie. Le test de Shilling était positif, la cuti-réaction très positive. Le diagnostic a été fait par ponction ganglionnaire et étude de la pièce de splénectomie. Le malade a guéri sous traitement anti-tuberculeux.

Une anémie hémolytique est également peu fréquente. On ne la retrouve que dans deux cas ; mais, si dans le cas de Modaf (1965) (57), l'anémie hémolytique peut être rattachée à la tuberculose généralisée, par contre dans le cas de Iverson (1960) (43), il semble qu'il s'agisse d'une anémie hémolytique idiopathique traitée par cortisone et splénectomie, la tuberculose étant venue compliquer en fin d'évolution ce terrain fragilisé. Un fait vient confirmer cette façon d'interpréter cette observation : la pièce opératoire de splénectomie était entièrement normale à l'examen histologique.

b - Le taux des globules blancs est également très variable.

- dans 13 cas, il est inférieur à 1 000 associé à une neutropénie

- dans 37 cas, il est entre 1 000 et 10 000
- dans 9 cas, il est supérieur à 10 000.

Il n'a été, dans les observations étudiées, qu'une fois supérieur à 100 000.

Dans certains cas, la leucopénie n'est apparue qu'en cours d'évolution et parfois tardivement ; d'autres malades ont même changé de forme hématologique.

Il faut rappeler à ce propos un cas publié par Chevallier (1954) (10) chez un homme de 68 ans qui, au début, avait 3 millions de globules rouges, 3 800 globules blancs, 138 000 plaquettes mais 36 % de blastes dans la moelle ; il est décédé en 4 mois et son chiffre de globules blancs est passé à 600 puis à 368 000.

L'autopsie a montré la présence d'une tuberculose aréactive de la rate, des ganglions, de la moelle, du poumon, sans infiltrats leucémiques dans les organes.

D'autres ont continué à baisser leurs taux de globules blancs sous traitement anti-tuberculeux, en particulier trois malades ont vu leurs globules blancs passer de chiffres à peu près normaux à une leucopénie extrême ce qui, bien sûr, a fait hésiter sur le diagnostic initial et parfois fait arrêter le traitement anti-tuberculeux de façon intempestive car dans tous les cas, l'autopsie n'a rien montré d'autre qu'une tuberculose aréactive généralisée.

c - Le chiffre des plaquettes est relativement bien conservé. En effet, dans 37 cas, il est supérieur à 50 000. Certains auteurs en tirent même un argument diagnostique et pensent que cette absence de chute marquée des plaquettes dans un tableau de leucémie ou d'aplasie médullaire doit faire penser à une tuberculose des organes hématopoïétiques.

d - L'étude de la moelle a montré :

- une moelle pauvre, voire déserte, dans 26 cas
- une moelle riche dans 28 cas
- une moelle bloquée dans la série granulocytaire 5 fois
- une réaction érythroblastique 6 fois
- une moelle normale 8 fois
- une fibrose médullaire 1 fois

- une moelle riche et blastique 17 fois
- une moelle pauvre et blastique 4 fois
- dans trois cas, les myéloblastes contenaient des corps d'Auer (75)

- il n'a pas été, en général, observé d'infiltration lymphoïde sauf dans 3 cas. Dans un cas existaient quelques lymphocytes "atypiques", dans les deux autres cas il semble qu'il s'agissait d'une leucémie lymphoïde chronique associée (20, 31).

L'aspect des frottis de moelle ne permet donc pas de faire un diagnostic ni même de l'évoquer étant donnée la diversité des anomalies rencontrées.

Dans aucun des cas étudiés, il n'avait été fait de biopsie médullaire.

Dans les cas de réactions leucémoides, il s'agissait le plus souvent de myéloblastes, une fois de monoblastes. Il n'a pas été retrouvé dans ces observations de syndrome de leucémie aiguë lymphoblastique mais dans bien des observations, le type cellulaire n'est pas précisé ; cependant, pour de nombreux auteurs cette variété est peu fréquente.

Parmi ces 72 cas, il n'existait que 4 observations de leucopénie isolée qui vont être détaillées :

- Ball en 1951 (2) publie l'histoire d'un homme de 54 ans venu consulter pour fièvre isolée. La numération formule sanguine montre 4 400 000 globules rouges, 920 globules blancs avec neutropénie, des plaquettes normales.

La moelle a un aspect de blocage dans la lignée myéloïde. Ce malade est décédé au bout d'un mois. A l'autopsie, il existait une tuberculose du foie, de la rate, des ganglions mésentériques.

- Dawborn en 1961 (20) présente le cas d'une jeune japonaise de 26 ans, hospitalisée pour fièvre et adénopathies médiastinales.

Le chiffre de l'hémoglobine est à 8,5 g, les globules blancs à 750, les plaquettes à 100 000. La moelle est très pauvre avec 15 % de myéloblastes. Elle est d'abord traitée par Cortisone et transfusions qui entraînent une amélioration ; au bout de deux mois, la cortisone est arrêtée. Sept mois plus tard apparaissent une opacité du poumon gauche et des polyadénopathies. La biopsie d'un de ces ganglions fait porter le diagnostic de tuberculose. Un traitement anti-tuberculeux est commencé ; mais 5 mois après, la moelle est envahie par 100 % de

myéloblastes et la malade meurt après deux ans d'évolution.

A l'autopsie, il existe une tuberculose pulmonaire et génitale faite de foyers caséux entourés de tissu de granulations et de quelques lymphocytes sans bacille de Koch. Cependant une infiltration leucémique minime peut être observée dans le foie, le rein et les surrénales.

Ainsi ce cas est d'interprétation très difficile : il s'agissait probablement d'un état pré-leucémique ayant favorisé une tuberculose.

- Weissman (1959) (77) présente le cas d'un homme de 59 ans, atteint de tuberculose ganglionnaire résistante au traitement par Rimifon et PAS. Progressivement est apparue une leucopénie à moelle riche qui s'accroît à chaque nouvelle poussée ganglionnaire pour atteindre des chiffres très bas jusqu'à 180 globules blancs, lignées rouge et plaquettaire étant normales, la moelle riche.

Une splénectomie est pratiquée et l'examen de la rate montre qu'elle est bourrée de follicules tuberculeux. La splénectomie améliore transitoirement le chiffre des globules blancs mais ils ne reviennent pas à un taux normal, ne dépassant pas 2 000.

La fièvre réapparaît, le malade est mis sous cortisone mais décède quelques semaines après.

- Arends (1) en 1950 publie l'observation d'une femme de 54 ans, hospitalisée pour pneumonie traitée par sulfadiazine avec persistance d'une fièvre à 40°.

La numération montre 4 100 000 globules rouges ; 200 globules blancs avec 25 % de polynucléaires, des plaquettes normales.

Le diagnostic d'agranulocytose aiguë à la sulfadiazine est porté mais la malade meurt au bout de 15 jours d'œdème de la glotte.

A l'autopsie, il existait des zones nécrotiques sans réaction épithélioïde ni cellules géantes, contenant des bacilles de Koch, dans le rein, la rate, le foie, la moelle. Au niveau des ganglions péri-trachéaux existait un foyer ancien tuberculeux.

e - L'évolution d'ensemble des tuberculoses des organes hématopoïétiques est extrêmement sévère puisque sur 72 malades étudiés, seuls six malades ont survécu. Le pronostic semble dépendre de la forme hématologique puisque comme nous allons le voir, aucun des malades atteint de réaction leucémoïde n'a survécu.

Nous allons analyser les cas de guérison et surtout comment il a été possible d'arriver au diagnostic.

- Moreau (1964) (58) publie le cas d'une femme de 25 ans, hospitalisée pour fièvre, à 40°, prolongée, torpeur.

A l'examen, on trouve un ganglion sus-claviculaire droit et des adénopathies médiastinales. La cuti est positive et on a la notion d'un contage récent. La numération formule sanguine montre 2 700 000 globules rouges, 420 blancs, 150 000 plaquettes. La moelle est déserte. Le diagnostic de tuberculose est fait sur la biopsie du ganglion sus-claviculaire ; la malade est mise sous traitement anti-tuberculeux et guérit complètement.

- Justin Besançon (1953) (46) relate l'observation d'un homme de 53 ans hospitalisé pour fièvre, altération de l'état général. Sont apparus progressivement une opacité de la base droite et un épanchement pleural dont l'examen ne montre pas de Bacille de Koch. Par ailleurs, il existe une hépatosplénomégalie. L'hémogramme montre 6 900 000 globules rouges avec numération formule leucocytaire et plaquettes normales.

Le malade est mis à un traitement par Pénicilline, Streptomycine, PAS ; il est amélioré et sort.

Un an après, son état général s'est à nouveau altéré, et la rate a augmenté de volume atteignant l'ombilic. La numération formule sanguine est alors normale, la moelle riche avec hyperplasie érythroblastique. La ponction splénique montre une hyperplasie réticulaire. Une splénectomie est pratiquée et retire une rate de 2,500 kg, bourrée de follicules tuberculeux. La biopsie hépatique montre également des follicules tuberculeux ainsi qu'au niveau des ganglions hilaires. Le malade reçoit une triple chimiothérapie anti-tuberculeuse. Revu aubout d'un an il va très bien mais garde une vitesse de sédimentation à 100 à la première heure ce qui laisse penser qu'il existe une autre maladie sous jacente qui expliquerait cette flambée tuberculeuse.

-Cooper (1959) (13) publie l'observation d'un homme de 42 ans souffrant depuis plusieurs mois d'amaigrissement, de sueurs nocturnes, d'épistaxis. A l'examen on trouve une hépatosplénomégalie. L'hémogramme montre une pancytopénie à moelle riche. Le malade est mis sous Prednisone mais son état s'aggrave, une fièvre apparaît.

On soupçonne alors une tuberculose aiguë. Le malade est mis sous traitement antituberculeux : il n'y a pas d'amélioration. On fait alors une splénectomie. La rate est pleine de follicules tuberculeux avec nécrose caséeuse.

Le malade reçoit un traitement anti-tuberculeux pendant un an et guérit complètement. Sa numération formule sanguine s'est normalisée lentement.

- Olmer (1958) (62) décrit le cas d'une femme de 59 ans qui

depuis 6 mois a de la fièvre, une asthénie, un amaigrissement.

A l'examen, il existe une adénopathie cervicale et une grosse rate. L'étude hématologique montre une anémie sévère avec hyperleucocytose ; les plaquettes sont normales. La moelle est riche, mégalo-blastique. Le test de Shilling est perturbé.

Le diagnostic de tuberculose est porté par la ponction du ganglion qui ramène du pus contenant du bacille de Koch.

Le malade est traité par Vitamine B₁₂ associée à de l'Isoniazide, de la Streptomycine et de la Prednisone. Au bout de 4 mois de traitement, on ne note aucune modification hématologique ; on fait alors une splénectomie, l'étude histologique de la pièce opératoire montre une nécrose caséeuse contenant du bacille de Koch avec réaction folliculaire. Le malade continue ensuite son traitement anti-tuberculeux mais la guérison hématologique est très lente puisqu'au bout d'un an l'anémie n'est pas encore réparée alors que l'état clinique est excellent.

Leménager (1965) (51) rapporte l'observation d'un homme de 70 ans hospitalisé pour fièvre prolongée. A l'examen, il existe une adénopathie axillaire gauche, une hépatosplénomégalie, des adénopathies médiastinales.

La numération formule sanguine montre une pancytopénie modérée, la moelle est pauvre avec aspect de blocage de la lignée granuleuse au niveau des métamyélocytes.

La preuve de la tuberculose est fournie par trois ordres d'arguments : présence de bacilles de Koch dans les urines, nécrose caséeuse du ganglion biopsié, aspect tuberculeux du foie examiné par laparoscopie et confirmé par biopsie.

Le malade reçoit un traitement par Isoniazide, Streptomycine, PAS et Corticoïdes. Il guérit complètement.

- Paulley (1954) (66) présente le cas d'une femme de 28 ans hospitalisée pour une aplasie sévère portant sur les trois lignées.

La malade est mise à titre systématique à un traitement anti-tuberculeux sans qu'il y ait de preuve d'infection tuberculeuse. Elle guérit complètement mais l'absence de preuves bactériologiques fait qu'on ne peut éliminer une simple coïncidence.

- Medd (1955) (55) décrit l'observation d'un homme de 50 ans qui depuis 2 mois souffrait de fièvre, asthénie, troubles digestifs, rashes cutanés faits d'éléments papuleux. A l'examen, existe une grosse rate, pas d'adénopathies. L'hémogramme montre une pancytopénie modérée ; la moelle est riche avec réaction érythroblastique.

Le diagnostic de tuberculose est fait par la ponction biopsie de foie qui montre la présence de follicules tuberculeux avec nécrose caséuse. Le malade est mis sous chimiothérapie anti-tuberculeuse et guérit.

L'étude de ces malades guéris permet de souligner deux faits qui nous semblent importants :

1 - d'abord la nécessité d'un traitement de longue durée d'au moins deux ans, car les anomalies hématologiques sont très lentes à régresser ; l'intérêt de la splénectomie car la rate joue le rôle de "tumeur à bacilles de Koch", et comme dans les hémopathies malignes semble échapper au traitement purement médical malgré son excellente vascularisation.

2 - ensuite, l'intérêt de la ponction-biopsie hépatique et de la ponction splénique qui semblent être les meilleurs moyens pour porter un diagnostic de tuberculose des organes hématopoïétiques, l'atteinte de ces organes étant, comme nous le verrons plus loin, quasi-constante.

Parmi les divers autres moyens diagnostiques, on a pu proposer :

- la myéloculture et l'injection de moelle osseuse au cobaye ; mais les résultats sont décevants et surtout bien tardifs (41).

- les hémocultures sont rappelées pour mémoire ; Betzke est le seul à avoir signalé deux cas où l'hémoculture a mis en évidence le bacille de Koch,

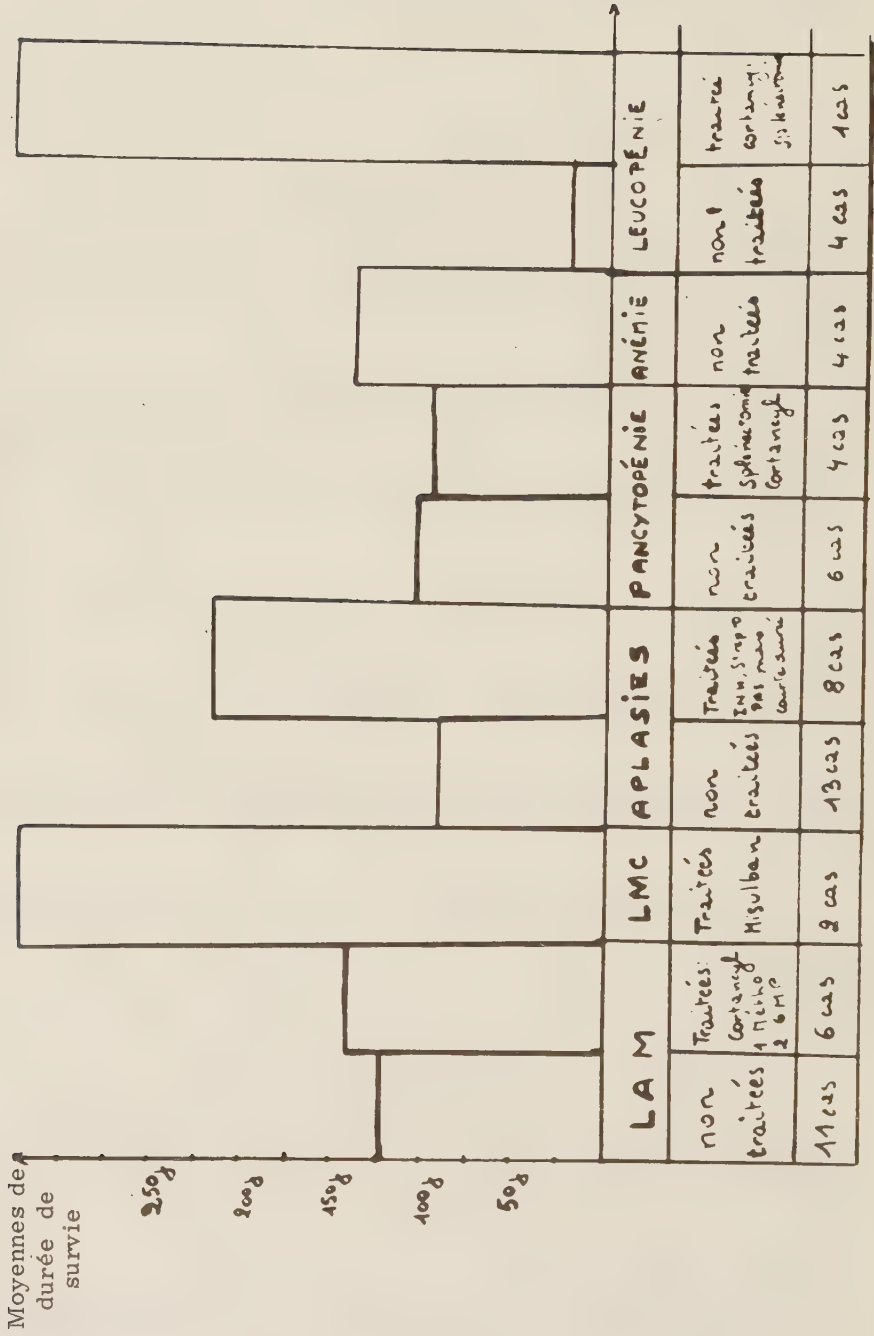
- la biopsie médullaire n'a pas été faite dans les cas étudiés mais elle pourrait sûrement, avec un peu de chance, permettre d'établir un diagnostic à condition de rechercher le bacille de Koch par la coloration de Ziehl-Neelsen.

Il faut noter que, dans notre première observation, la biopsie médullaire n'avait pas montré de foyers de nécrose.

- une autre technique intéressante est l'inclusion dans de la paraffine de 0,1 ml de moelle osseuse et étude des coupes après coloration à l'hématoxyline-éosine. Emery et Gibbs ont ainsi étudié 44 enfants atteints de tuberculose miliaire ; ils ont pu prouver une atteinte médullaire dans 13 cas (24).

- la laparoscopie peut montrer des granulations miliaires mais il faut savoir qu'elle peut être négative et que l'aspect normal du foie et de la rate ne doit pas faire omettre de pratiquer une biopsie qui peut être positive.

DUREE MOYENNE DE SURVIE



ETUDE DES MALADES DECEDES (fig 3).

Dans les syndromes de leucémie aiguë (tableau 1), la durée moyenne de survie, après le premier examen hématologique, est de 130 jours environ que le malade ait été traité ou non. Il faut noter que le traitement dans ces observations était composé uniquement de Prednisonne, 6 Mercapto-Purine ou Améthoptérine. Cette durée de survie est à peu près semblable à celle d'une véritable leucémie aiguë myéloblastique non traitée.

Sur les 17 cas de syndromes de leucémie aiguë, il en est 3 où ont été retrouvés des infiltrats leucémiques à l'autopsie et dans 2 cas une tuberculose ganglionnaire d'une part, splénique d'autre part a précédé d'un an l'éclosion d'une leucémie aiguë myéloblastique.

Trois cas avaient reçu une chimiothérapie antileucémique. Ainsi, l'absence d'infiltrats leucémiques dans les organes ne permet pas d'exclure le diagnostic de leucémie aiguë compliquée de tuberculose aréactive.

Dans les pancytopénies (tableau 2) :

Chez les malades non traités par chimiothérapie anti-tuberculeuse, la moyenne de survie est de 100 jours environ ; elle atteint 220 jours chez ceux qui ont reçu un traitement antituberculeux, mais dans tous les cas étudiés ce traitement a été soit trop tardif, soit trop bref.

Parmi les 66 malades décédés, 12 fois le diagnostic a pu être porté du vivant du malade.

Le bacille de Koch a été retrouvé 3 fois dans les ganglions, 3 fois dans le liquide pleural, 2 fois dans le liquide d'ascite, 2 fois dans les crachats, 1 fois par biopsie testiculaire et 1 fois par biopsie de Daniels.

Enfin dans tous les cas, l'état de la cuti est rarement mentionné, mais elle est le plus souvent positive ; il ne faut donc pas penser que la tuberculose des organes hématopoïétiques s'accompagne toujours d'une négativation de la cuti-réaction à la tuberculine (48).

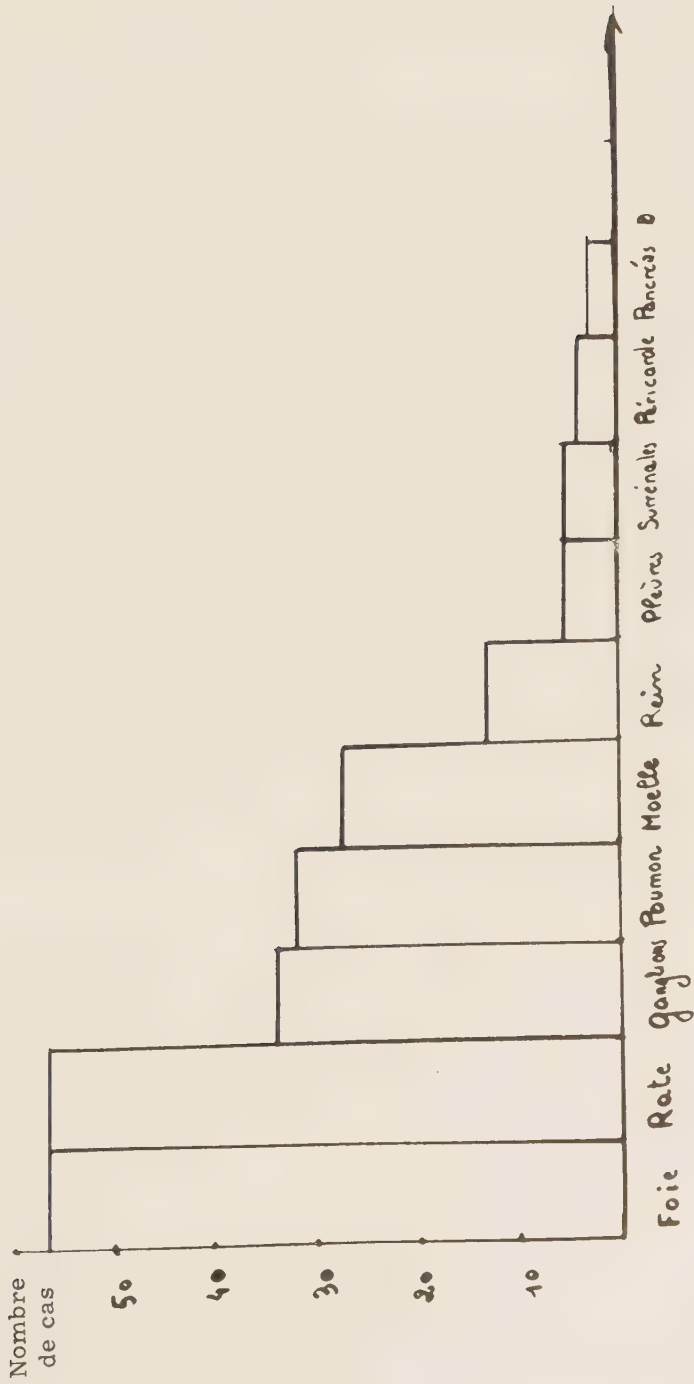
Auteur	Globules rouges	Globules blancs	Plaquettes	Moelle	Siège des lésions tuberculeuses	Traitement	Survie	Commentaires
Justin Besançon (1964)	3, 8	1600	120.000	Pauvre	Poumons, foie, rate, ganglions	0	25 j.	Pas d'étude histologique de la moelle osseuse
Finch (1963)	3, 2	800	16.000	Pauvre	Poumons, rein, moelle, foie, pancréas	Prednisone	6 mois	Aplasie + complication des corticoides ?
Tattersall (1957)	2, 2	400	15.000	Pauvre	Foie, rate, moelle	0	10 j.	
Fisher (1966)	3	1200	71.000	Pauvre	Biopsie ganglionnaire Biopsie hépatique Lésions tuberculeuses	PAS, Streptomycine Isoniazide	6 mois	Pas d'effet du traitement sur l'hélogramme. Décès par aspergillome Pas de tuberculose à l'autopsie.
Goudemond (1962)	4, 3	2400	127.000	Pauvre	Prémortem : BK + dans les crachats, biopsie testiculaire. Autopsie : foie, ganglions moelle	Isoniazide Streptomycine 2 mois	4 mois	Traitement insuffisant.
Loggat (1953)	2, 5	600	40.000	Pauvre	BK + : ascite, pleurésie	Streptomycine PAS quelques semaines	1 an	Traitement insuffisant.
Leménager (1965)	0, 9	800	70.000	Pauvre	Poumon, foie, rate, ganglion, moelle	0	4 jours	
Fountain (1954)	1, 5	1200	80.000	Pauvre 86 % lymphocytes	Miliaire foie, rate, péricarde, ganglions	0	4 mois	Aplasie idiopathique associée ? Pas de tuberculose médullaire ?
Fountain (1954)	2, 5	2600	37.000	Pauvre Réaction érythroblastique	Rate, foie, rein, surrénales. Prémortem : biopsie ganglion cervical	0	8 mois	Pas d'étude histologique de la moelle.
Fountain	2, 6	1300	90.000	Normale	Poumons, foie, rate,	0	8 mois	Pas d'étude histologique

Ball (1951)	3, 2	700	30.000	Pauvre		Ganglions, foie, rate, moelle	0	8 jours	
Fullerton (1954)	0, 7	1200	?	Pauvre		Tuberculeuse pulmonaire	0	1 mois	Cas douteux
Medd (1955)	2, 5	2700	90.000	Riche mais bloquée		Rate (splénectomie) Poumons, plèvre, foie, ganglions, méninges	Splénectomie	4 mois	Pas d'étude histologique de la moelle.
Medd (1955)	2	350	?	Riche mais bloquée		Foie, rate, ganglions	0	4 jours	Pas d'étude de la moelle
Dawborn (1961)	2, 5	3000	100.000	Pauvre		Foie, rate, ganglions, poumons, moelle	0	5 mois	
Dawborn (1961)	2, 5	1200	70.000	Pauvre		Foie, rate, rein, moelle	0	1 an	
Justin Besançon (1964)	1, 8	3600	?	Normale		Foie, rate, rein, pancréas abcès froid mésentérique	0	1 mois	Pas d'étude histologique de la moelle
Oberman (1962)	3, 2	2000	70.000	Riche, nombreux lymphocytes atypiques		Poumon, foie, rate, gan- glions, moelle + infiltration lymphoïde	Cortisone Streptomycine	3 mois	Leucémie lymphoïde chronique associée ?
Oberman (1962)	3, 2	600	32.000	Pauvre, lymphocy- taire		Foie, rate, ganglions, + infiltration lymphoïde de la moelle	Cortisone Streptomycine Isoniazide	1 an	Leucémie lymphoïde chronique associée
Weissman (1959)	3	600	200.000	Riche		Ganglions, rate	Traitement anti- tuberculeux ineffi- cace, Splénectomie Cortisone	4 ans	Leucopénie cyclique accom- pagnant chaque poussée ganglionnaire
Bourgeois (1957)	2, 1	1600	60.000	Normale		Foie, rate	0	6 mois	Pas d'étude histologique de la moelle

Auteur	Globules rouges	Globules blancs	Plaquettes	Blastes dans la moelle	Siège des lésions tuberculeuses	Infiltrats leucémiques	Traitement	Survie	Commentaires
Medol (1955)	0,9	1.400	146.000	Hypoplasie, puis 65 % de myéloblastes	Poumon	?	Cortisone	11 mois	Leucémie aiguë Myéloblastique + tuberculeuse
Withers (1964)	3	6.300	143.000	80 % de myéloblastes	Prémortem : BK ⁺ dans plèvre, crachats, ponction biopsie hépatique Autopsie : foie, rate, ganglions, moelle	0	PAS, Isoniazide Cortisone	4 mois	
Dawborn (1961)	3,5	750	98.000	Moelle pauvre 2 ans après, 90 % de myéloblastes	Biopsie ganglionnaire. Autopsie : poumon trompes	+	Streptomycine PAS Isoniazide	2 ans	Aplasie + tuberculose. 2 ans après : leucémie aiguë myéloblastique + tuberculeuse
Dawborn (1961)	1,5	30.000	52.000	19 myéloblastes 39 promyélocytes	Poumon, rate, foie thyroïde, coeur, estomac	0	Prednisone 6 mercaptopurine	3 mois	Pas de signe de leucémie à l'autopsie mais traitement
Dawborn (1961)	2,3	1.300	20.000	77 % myéloblastes	Poumon, foie, rate, ganglions	0	0	8 jours	
Iversons (1960)	3,4	1.700	260.000	90 % myéloblastes	Foie, rate, moelle	0	Prednisone, 6 mercaptopurine	3 mois	Pas de signes de leucémie à l'autopsie mais traitement
Chevallier (1954)	3	3.800 puis 368.000	132.000	36 % myéloblastes	Foie, rate, ganglions, pourmons	0	0	4 mois	
Chevallier (1954)	1,2	1.600	?	Megaloblastose + réaction leucémoïde	Foie, rate, ganglions, moelle, poumon	0	0	1 an	

3, 2	700	30.000	Pauvre	Ganglions, foie, rate,	0	8 jours	
3, 2	700	30.000	Pauvre	Ganglions, foie, rate,	0	8 jours	
3, 8	66.800	350.000	87 % myéloblastes	Foie, rate, gan- glions	0	3 mois	
5	2.900	138.000	89 % myéloblastes	Foie, rate, gan- glions	0	5 mois	
3, 4	14.500	158.000	Normale 1: ad: après 90 % myéloblastes	Splénectomie tuberculose Autopsie ganglions, épiploon foie	Rein, foie Péricarde	1 an	Tuberculose hépato splénique + leucémie aiguë myéloblastique
2, 5	4.400	73.000	Augmentation des myéloblastes et des myélocytes	Poumon, foie, rein surrénales, moelle	0	4 mois	Influence du traitement ?
3, 5	380	69.000	2 % myéloblastes à corps d'Auer	Miliaire généralisée Moelle	0	1 mois	
2, 5	3.200 (36 % d'éry- throblastes)	10.000	44 % myéloblastes	Miliaire généralisée Moelle	0	13 jours	
2	10.000	12.000	58 % myéloblastes à corps d'Auer	Tuberculose généralisée	0	1 mois	Influence du traitement ?
	Pancytopenie		73 % myéloblastes	Adénopathies) Ascite) Présence de BK du vivant du malade Autopsie : moelle	0	5 mois	Traitement insuffisant après

ORGANES ATTEINTS A L'AUTOPSIE



LESIONS ANATOMIQUES (fig. 6)

La signature de la maladie apparaît le plus souvent à l'examen des viscères.

Les monographies de Schmid et de Beitzke (23) (72 ter) ont complété les observations antérieures en mettant l'accent sur les différences anatomo-pathologiques qui séparent les tuberculoses aréactives des miliaires tout en montrant entre elles l'existence de formes que l'on peut appeler de transition.

A l'extérieur et à l'intérieur de tous les organes, mais avec prédominance sur certains : la rate, le foie et les poumons en premier lieu, on distingue une infinité de petits foyers nécrotiques blanchâtres ou jaunâtres, dont la taille oscille du grain de sable à la lentille.

Cependant, il arrive que chez certains sujets, on trouve des éléments bien plus volumineux que l'on ne rencontre pas à l'autopsie des tuberculoses miliaires. Ils peuvent en effet atteindre la taille d'une noisette et au-delà. A l'inverse, il arrive qu'il faille le secours du microscope pour identifier les petits foyers restés minuscules qui constituent l'élément essentiel de la tuberculose aréactive avec leur histologie très particulière.

Ces nécroses miliaires ne sont pas nettement délimitées à leur périphérie. Elles ne sont pas bordées par des éléments cellulaires ou conjonctifs. On ne trouve en effet ni cellules épithélioïdes ni cellules géantes. Enfin les îlots de nécrose, où aucune structure n'est souvent visible, sont bourrés de bacilles tuberculeux formant parfois des amas considérables. Cette nécrose pure est l'élément fondamental. Elle peut varier dans son intensité et être suffisamment intense pour qu'il ne subsiste plus de tissu primitif et que l'on n'aperçoive qu'une sorte de magma indistinct de débris nucléaires.

La distribution des foyers est parfaitement anarchique. Autour d'eux, les tissus sont à peu près normaux, parfois fortement congestifs et parsemés de leucocytes. La situation de ces innombrables foyers de nécrose permet d'affirmer leur origine hématogène. Leibowicz a rapporté qu'au centre de certains vaisseaux, il a pu distinguer un petit foyer en état de nécrose. Selon Beitzke, deux auteurs, Rich et Cardoch, auraient vu dans les capillaires de divers organes de véritables amas de bacilles de Koch.

Au niveau de la peau, des muqueuses de la bouche, du pharynx, de l'estomac, de l'intestin, ces foyers de nécrose aboutissent chez certains malades à de petites exulcérations nécrotiques et à des sortes de pustules qui sont autant de foyers pleins de bacilles. On a relevé la présence des foyers de nécrose dans tous les viscères. Cependant les reins, les capsules surrénales paraissent moins souvent atteints. L'intestin n'échappe pas à la dissémination bacillaire, ni

l'estomac, le coeur, le pancréas, le larynx, les bronches. Les ganglions sont particulièrement intéressés par le processus hémotogène, mais ils ne sont pas toujours franchement hypertrophiés. La description qu'en donne Povtliège (67), à l'autopsie de son malade est particulièrement précise. Ce sujet ne présentait nulle part de lésion tuberculeuse évolutive et il n'existait qu'un petit amas ganglionnaire blanchâtre dans le médiastin. Chaque ganglion était en état de nécrose totale. Seul persistait sous la capsule, un mince liseré de parenchyme farci de macrophages. La nécrose constituée par une poussière de débris nucléaires était farcie d'innombrables bacilles tuberculeux, au point que les coupes colorées au Ziehl montraient des amas rouges, visibles à l'oeil nu. Il ne fut trouvé qu'une seule cellule de Langhans et les macrophages signalés sous la capsule n'avaient aucune ressemblance avec des cellules épithélioïdes. Povtliège écrit que malgré le caractère disséminé de l'affection, on n'a jamais vu de lésion méningée. Cette opinion est un peu trop catégorique. Schenck Zu Schweinsburg (72 bis) a constaté et décrit la présence de nodules nécrotiques dans les méninges. Ainsi que nous l'avons déjà dit, il ne fait aucun doute qu'il existe des formes de transitions où les lésions histologiques, s'éloignant de leur pureté primitive, tendent à se rapprocher légèrement de celles des tuberculoses miliaires. Histologiquement, il existera alors autour des foyers nécrotiques une réaction plus ou moins apparente du tissu réticulo-endothélial. Elle pourra se borner, dans la plupart des cas, comme le fait valoir Schmid, à l'apparition de quelques cellules épithélioïdes conservant un caractère nettement abortif. Il existe quelques protocoles d'autopsie où on a relevé, à côté des foyers typiques de nécrose, d'autres foyers où il existait des cellules géantes.

IV.- PATHOGENIE DE LA TUBERCULOSE AIGUE AREACTIVE

1.- La tuberculose localisée habituelle ne donne que peu de modifications hématologiques.

- Muller (59) étudiant 2 000 cas de tuberculoses pulmonaires auxquels il fait 6 000 hémogrammes montre que 0,5 % des malades ont plus de 1 % de myélocytes dans le sang. Il fait une ponction sternale à 74 malades :

- . 97 % ont une déviation modérée sur la gauche
- . 60 % une moelle hypercellulaire
- . 5 % une moelle pauvre.

- Corr étudie 364 malades atteints de tuberculose non traitée à la Mayo Clinic : (14)

- . 17 % ont une anémie modérée, mais 1/3 de ces malades a d'autres raisons qui expliquent l'anémie,
- . 10 % ont une leucocytose supérieure à 10 000. Ceux qui ont des anomalies importantes du chiffre des globules blancs en plus ou en moins ont une autre maladie pouvant l'expliquer. Sur 214 malades, 14 % ont une éosinophilie modérée, 36 % une monocytose, 32 % une neutrophilie, 23 % une lymphocytose, mais dans tous les cas cette anomalie est modérée.

2.- Cependant certaines expériences déjà anciennes sont en faveur de l'action directe du bacille de Koch sur la moelle osseuse.

a) Doan et Sabin (21), en 1927, ont injecté à des lapins du bacille de Koch par voie intra-veineuse. Ils observent des modifications hématologiques : très tôt dans le sang apparaît une anémie, une leucopénie, puis une chute des plaquettes ; vers le 8° jour apparaissent des monocytes jeunes dans le sang.

Dans la moelle du 12° au 20° jour, ils notent la présence de cellules épithélioïdes et géantes, la moelle devient hyperplasique, mais après le 3° mois, elle redevient normale en dépit de l'évolution progressive et fréquemment fatale de la tuberculose.

b) Feldman et Stasney (28), quelques années plus tard, ont injecté de la tuberculo-protéine à des lapins. Ils ont obtenu une réaction leucémoïde s'il existait une infection tuberculeuse antérieure et rien si le lapin n'était pas déjà tuberculeux. Si la tuberculo-protéine était injectée à des doses plus importantes, ils obtenaient une dépression médullaire.

c) Par ailleurs, il a été démontré que, paradoxalement, la multiplication libre des bacilles est une caractéristique de certains animaux habituellement résistants au bacille de Koch : rat, souris (63).

Chez ces animaux, après injection intra-veineuse, la multiplication bacillaire est tolérée dans les poumons, le foie, la rate mais la caséification et l'hypersensibilité n'apparaissent pas.

L'aspect histologique évoque un dysfonctionnement immunologique : les lymphocytes sont absents, les monocytes qui ingèrent normalement le bacille de Koch ont des difficultés à les détruire. Au contraire, les granulocytes sont nombreux dans les aires où se développe le bacille. Une explication possible de cet aspect cellulaire inhabituel réside dans la distribution de la tuberculose avec atteinte des tissus contenant des éléments du système réticulo-endothélial et en conséquence dysfonctionnement de la réponse à la stimulation antigénique.

Chez l'homme, l'interprétation la plus vraisemblable de la diffusion des lésions semble être également liée à une altération des réactions de défense immunitaire.

Pour essayer d'en comprendre le mécanisme, nous allons étudier d'abord l'immunité dans la tuberculose, puis les hypothèses pathogéniques dans la tuberculose aiguë aréactive.

A - IMMUNITÉ DANS LA TUBERCULOSE

Il faut distinguer en tuberculose :

- l'immunité naturelle, qui est la résistance qu'un organisme neuf, non encore touché par une infection tuberculeuse, oppose au bacille de Koch.,

- l'immunité acquise, qui se développe dans l'organisme au cours de l'infection tuberculeuse.

La première a été peu explorée expérimentalement et reste très obscure, la seconde a fait l'objet d'un effort expérimental important et il faut insister d'emblée sur le caractère imparfait de l'immunité de surinfection en tuberculose.

I. - Immunité expérimentale

1 - Phénomènes expérimentaux de base de l'immunité acquise.

Son étude expérimentale est sortie toute entière du phénomène de Koch a décrit en 1891 et qui porte son nom. Il comporte deux parts :

- . une part d'hypersensibilité
- . une part d'immunité.

La part d'hypersensibilité consiste dans la réaction précoce (24 - 48e heure), inflammatoire et parfois nécrotique, que l'injection intradermique de bacilles de Koch déclenche chez le cobaye tuberculeux ; chez le cobaye neuf la réaction locale est tardive (15e jour) et bien moins inflammatoire.

La part d'immunité consiste dans l'évolution bien différente de la lésion locale, et dans le sort très différent des bacilles injectés dans la peau selon que l'animal est neuf ou tuberculeux.

Chez l'animal neuf, la lésion locale ne guérit pas ; les ganglions satellites se prennent, et l'animal succombe en 2 à 4 mois dans un tableau de tuberculose généralisée. Chez l'animal déjà tuberculeux, la lésion locale guérit ; les ganglions satellites restent indemnes, tout au moins macroscopiquement et la tuberculose de primo-infection pré-existante n'est pas aggravée dans son cours par la surinfection. Ainsi il existe chez l'animal déjà infecté tout un ensemble de signes qui témoignent d'une résistance fortement accrue à l'infection tuberculeuse : c'est l'immunité acquise.

Les études expérimentales ultérieures dont les plus systématiques sont dues à A. Boquet, B. Lange, Krause et Willis, Lurie, Youmans, ont grandement éclairci les caractères de cette immunité. L'immunité apparaît un peu plus tard que l'hypersensibilité ; par exemple chez le cobaye, pour une dose primo-infectante de 1/10 000 de mg de bacilles virulents, l'hypersensibilité est déjà présente vers la 3e semaine, mais l'immunité ne l'est nettement que vers la 5e ou la 6e. L'immunité se manifeste quelque soit la voie employée par la surinfection : toutefois, elle est plus faible avec certaines voies de surinfection (méningée, testiculaire) qu'avec d'autres (intradermiques, intra-veineuse).

L'immunité n'est pas efficace contre n'importe quelle dose de bacilles : ainsi chez le cobaye immunisé, une surinfection aérienne très forte produit le même nombre de foyers pulmonaires que chez le témoin alors qu'une surinfection faible en produit beaucoup moins. Le caractère relatif de l'immunité sera retrouvé plus loin.

La protection conférée par l'immunité acquise peut se décom-

poser en deux mécanismes de base : le ralentissement de la dispersion des bacilles de surinfection et leur destruction accrue.

a) Le ralentissement de la dispersion des bacilles de surinfection qui ne se constate évidemment que si la surinfection n'a pas été faite par voie intraveineuse, porte aussi bien sur l'étape sanguine que sur l'étape lymphatique de la dispersion. Par exemple dans l'expérience princeps de Krause, des bacilles injectés par voie sous-cutanée dans la patte postérieure d'un cobaye immunisé ne sont décelés dans les ganglions iliaques qu'au 7e jour, dans la rate au 17e jour et dans le poumon au 21e jour, alors que les dates correspondantes sont le 3e, le 7e et le 17e jour chez le cobaye neuf. Ce retard se retrouve dans la plupart des espèces.

b) La destruction accrue des bacilles de surinfection est un phénomène beaucoup plus important : il résume à lui seul presque toute l'immunité acquise. Mais un fait fondamental doit être souligné : cette destruction est d'importance variable selon l'espèce et selon l'organe. Dans certains cas, l'effet final de la destruction bacillaire n'équivaut à rien de plus qu'à une bactériostase ; dans d'autres cas il y a stérilisation totale.

Chez le cobaye surinfecté par voie dermique, s'il est rare que le nodule local se stérilise, la plus grande partie des bacilles de surinfection sont détruits dans ce nodule. En cas de surinfection intra-veineuse, le comportement de la rate, du foie et des poumons est tout différent : le nombre de bacilles de surinfection initialement présents dans ces organes ne décroît pas sensiblement (Boquet et Leporte ; Selter, Fetzer et Weiland).

Chez le lapin surinfecté par voie intra-veineuse par des bacilles bovins, on note de grandes différences selon les organes : dans le foie, la rate et la moelle osseuse, il y a stérilisation totale ; dans le rein et surtout dans les poumons, siège d'élection de la tuberculose du lapin, il n'y a qu'une décroissance modérée du nombre de bacilles (Lurie).

Les faits mis en évidence par Youmans chez la souris sont particulièrement précis. Lorsque des souris immunisées sont surinfectées par voie intra-veineuse, la quasi totalité des bacilles sont retrouvés dans le poumon, le foie, la rate : or ce total ne varie pas entre le 3e et le 80e jour. Il est impossible de dire s'il y a là l'effet d'une véritable bactériostase, ou s'il y a plus simplement un bilan nul de la destruction de bacilles opérée par l'immunité et de la multiplication des bacilles qui pour des raisons obscures lui échappent.

Une différence importante sépare toutes ces surinfections expérimentales de celles qui se produisent dans l'infection naturelle : les premières sont incomparablement plus fortes. Avec le nombre minimum de bacilles qui peuvent pénétrer dans le poumon lors de l'infection

naturelle, au maximum quelques centaines, la destruction totale des bacilles de surinfection par l'immunité est probablement très fréquente, surtout dans les espèces qui ont déjà naturellement une certaine résistance à l'égard de la tuberculose. C'est le cas de l'espèce humaine.

2 - Production de l'immunité

Le pouvoir immunisant du bacille tuberculeux varie considérablement en fonction de certains facteurs. Des expériences déjà anciennes démontrent que l'immunité spécifique la plus forte est produite par les souches bacillaires virulentes. Les souches de virulence atténuée, comme le B.C.G. par exemple, produisent une immunité moindre, sans qu'il y ait un parallélisme étroit entre le degré d'atténuation de la virulence et le degré de diminution du pouvoir immunisant. Les bacilles tués par la chaleur gardent une activité immunisante très appréciable, bien moindre toutefois que celle des souches homologues à l'état vivant.

Cet état de choses peut être dû soit à l'existence d'au moins deux substances immunisantes dans le bacille tuberculeux, dont l'une serait thermostable persistant même après 30 minutes d'exposition à 120° C, et l'autre thermolabile, soit à l'existence d'une seule substance immunisante, qui serait plus abondante dans les souches virulentes que dans les souches atténuées, et qu'une exposition à une température léthale diminuerait sensiblement. Les bacilles tués par les agents chimiques (phénol, formol) immunisent en général moins bien que les bacilles tués par la chaleur.

L'étude de pouvoir immunisant des fractions bacillaires préparées chimiquement s'est révélée jusqu'ici fort décevante. Ni les protéines, ni les polysaccharides, ni les lipides acétono-solubles n'ont eu la moindre action immunisante. La cire D d'Anderson, dont le rôle dans la production de l'hypersensibilité retardée est considérable, ne produit qu'une immunité incertaine, qui n'a pas été retrouvée par tous les expérimentateurs. Les lipides insolubles dans l'acétone, qui sont essentiellement des phosphatides, paraissent un peu plus actifs : la substance qui en est extraite par le méthanol, ("antigène méthylique" de Nègre et Bouquet) a pu être employée chez l'homme. Son action est cependant plus marquée lorsque le résidu bactérien d'où la substance a été extraite est également présent.

Les fractions préparées à partir de bacilles vivants broyés mécaniquement ont donné quelques promesses. Ainsi, Youmans et ses collaborateurs, après broyage prolongé de bacilles avirulents et ultra centrifugation du broyat à 4° ont séparé 4 fractions : une fraction hydro-soluble contenant des tuberculo-protéines et des polysaccharides, une fraction lipidique huileuse, une fraction essentiellement constituée de parois cellulaires, et une fraction de particules actives enzymatiquement dite "fraction rouge". Alors que les deux premières fractions sont inactives, la "fraction rouge" produit une immunité très appréciable

chez le cobaye et dans une certaine lignée de souris ; la fraction "parois cellulaires", elle, parvient à immuniser une autre lignée de souris, à l'égard de laquelle la fraction rouge s'avère peu active. Ces constatations soulignent la grande complexité du problème du pouvoir immunisant des fractions bacillaires.

Il y a lieu de signaler qu'un certain degré d'immunité peut être induit par des moyens non spécifiques. Des souris vaccinées par des *Brucella* résistent mieux à l'infection tuberculeuse : une certaine parenté antigénique entre bacille de Koch et *Brucella* ; révélée par des tests cutanés croisés aux extraits bactériens homologues peut expliquer cet état de choses. Les antigènes lipo-polysaccharidiques de bactéries Gram négatives, des dérivés de l'azulène, la choline, peuvent, eux aussi, déployer une certaine action. Il s'agit dans ces cas de stimulations non spécifiques de l'activité phagocytaire des macrophages. Leurs effets sont d'ailleurs considérablement moindres que ceux de l'immunisation induite par le bacille tuberculeux.

3 - Les agents de l'immunité acquise

Il est classique de considérer successivement les moyens humoraux et les moyens cellulaires. Il faut y ajouter un agent immunitaire fort inattendu, la nécrose, qui joue un rôle considérable en tuberculose.

a) Anticorps et autres substances humorales

L'un des faits dominants de l'immunologie de la tuberculose est que les anticorps qui apparaissent au cours de l'infection tuberculeuse ne semblent jouer aucun rôle dans les phénomènes d'immunité. Ce fait est établi de plusieurs manières. Des animaux auxquels on a injecté des fractions bacillaires qui n'engendrent aucune immunité possèdent les mêmes anticorps que des animaux solidement immunisés. Chez les animaux immunisés, il n'existe aucun rapport entre les taux des anticorps et le degré d'immunité. De plus, lorsqu'on procède à une irradiation totale de cobayes en cours d'immunisation par du B.C.G., l'irradiation, qui empêche la formation d'anticorps, n'empêche nullement l'apparition de l'immunité (Raffel). Enfin et surtout, il est impossible de transférer passivement l'immunité par l'injection de plasma ou de sérum d'animaux immunisés : les très nombreuses expériences faites dans ce sens, parfois avec des doses de sérum considérables et maintes fois répétées, ont régulièrement abouti à des échecs.

Toutefois, des substances inhibitrices de la multiplication du bacille tuberculeux pourraient exister dans le sérum des sujets immuns ; des expériences éparses en font état. Ces substances ne seraient pas des anticorps, car elles sont retrouvées dans des fractions très diverses du sérum ; elles ne sont en général pas actives *in vitro*. Jusqu'ici rien ne permet de dire qu'elles jouent un rôle quelconque dans l'immunité acquise.

b) Macrophages

Les macrophages sont l'agent fondamental de l'immunité en tuberculose : de nombreux faits le démontrent. Morphologiquement, lorsqu'on examine une lésion dermique de surinfection, chez le lapin par exemple, on constate que l'afflux des macrophages s'y produit plus précocément que dans la lésion de primo-infection ; les macrophages englobent les bacilles, dont le nombre diminue rapidement ; finalement, les bacilles disparaissent complètement cependant que les macrophages qui ont détruit les bacilles se transforment en cellules épithélioïdes et géantes.

Une expérience de Lurie démontre avec une particulière netteté le rôle des macrophages à l'exclusion de tout facteur humoral. On fait phagocyter in vitro des bacilles tuberculeux par les macrophages d'un lapin immunisé, d'une part, et par ceux d'un lapin neuf, d'autre part ; on injecte les uns dans la chambre antérieure de l'oeil droit, les autres dans la chambre antérieure de l'oeil gauche d'un même lapin neuf. Au bout de 15 jours, les deux chambres sont mises en cultures : on constate que les bacilles sont bien moins nombreux dans la chambre ayant reçu les macrophages de l'animal immunisé que dans l'autre chambre : la destruction bacillaire s'est opérée à l'écart de tout facteur humoral.

Des faits analogues ont été observés par culture de macrophages in vitro. Dans certaines expériences (Suter, Sharma) des cultures de macrophages de cobayes immunisés, mises en contact avec des bacilles tuberculeux, ont montré un pouvoir antibactérien accru : le nombre de bacilles trouvé à l'intérieur des cellules était moins élevé que dans les cultures-témoins. Il est vrai que dans d'autres expériences (Mac-Kaness) ce fait n'a pas été retrouvé, ce qui pourrait être dû au facteur d'erreur introduit par l'hypersensibilité co-existante. Du fait de cette hypersensibilité, certains macrophages immuns sont en effet détruits ; leurs bacilles sont libérés, puis repris par d'autres macrophages : cette recharge des macrophages intacts en bacilles conduit à l'apparence d'une action anti-bacillaire moindre par cellule. L'emploi de macrophages provenant d'un animal à la fois immunisé et désensibilisé permet d'éviter de facteur d'erreur : on constate alors bien une teneur bacillaire moindre des cellules immunisées (Berthrong et Hamilton).

Il y a lieu de signaler que l'aptitude accrue des macrophages immunisés à inhiber la multiplication du bacille tuberculeux est encore augmentée lorsque la culture cellulaire est additionnée de sérum d'animal vacciné par le B.C.G. (Fong). Il s'agit là d'un phénomène non spécifique, car on l'observe tout autant avec du sérum d'animaux immunisés par d'autres germes ou par l'ovalbumine. Le facteur en cause, non thermostable et non dialysable n'est pas un anticorps. Sa nature est inconnue.

Enfin la transmission passive de l'immunité tuberculeuse à l'aide de macrophages provenant d'animaux immunisés a également été réalisée (Sever, Suter). Toutefois l'immunité transmise est toujours très faible. Elle est un peu plus forte lorsque l'injection des macrophages immunisés est répétée et lorsque les bacilles infectants ont été mis au préalable en contact avec ces macrophages (Millmann). Fait très intéressant, même des fractions ribosomiques de macrophages immunisés parviennent à induire chez l'animal nouveau une certaine résistance cellulaire (Fony et Elberg).

Enfin pour compléter l'analogie avec ce que l'on observe en matière de transmission passive de l'hypersensibilité tuberculeuse, l'immunité passivement induite peut à son tour être transmise; Fong et Elberg, injectant à un lapin neuf des macrophages de lapin vacciné par le B.C.G., constatent qu'après 6 transferts, les macrophages du dernier lapin receveur ont encore une résistance au bacille tuberculeux très nettement augmentée.

Ainsi le rôle des macrophages dans l'immunité acquise apparaît solidement démontré. Mais il faut encore insister sur le fait que dans toutes les expériences in vitro, le surcroît d'activité anti-bacillaire noté chez les macrophages immunisés n'est pas très considérable : il n'atteint pas, à beaucoup près, celui que la vigueur de l'immunité in vitro permettrait de prévoir. A l'évidence, une partie des facteurs qui sont à l'oeuvre dans l'organisme immunisé ne sont point reproduits dans ces expériences.

c) La nécrose

Le rôle immunitaire joué par la nécrose tuberculeuse est d'une grande importance. Si, pour quelque raison que ce soit les macrophages ne viennent pas à bout des bacilles, ceux-ci se multiplient dans les macrophages et les détruisent : il y a alors caséification tuberculeuse. Il existe deux grands types de caséum tuberculeux selon l'arrêt plus ou moins précoce de l'autolyse enzymatique dans la nécrose : le caséum solide et le caséum liquide.

Dans le caséum solide, les conditions de végétation offertes au bacille tuberculeux sont très défavorables : il y a d'une part, du fait de la destruction tissulaire, apparition de certaines substances douées d'un pouvoir bactériostatique (acides gras aliphatiques non saturés, spermine, spermidine, lysozyme) et, d'autre part, anoxémie, facteur particulièrement nocif pour le bacille tuberculeux (germe strictement anaréobie) et dont l'effet est potentialisé par la pression accrue de gaz carbonique qui règne dans ce type de nécrose (Dubos). Aussi le plus grand nombre de bacilles initialement présents dans le caséum solide finissent-ils par succomber : dans beaucoup de foyers caséux solides, les choses vont jusqu'à la stérilisation complète. Le caséum solide joue ainsi un rôle immunitaire de premier ordre au cours de la tuberculose.

Dans le caséum liquide, les conditions de végétation offertes au bacille sont plus favorables : la déficience d'oxygène y est bien moins prolongée que dans le caséum solide, surtout s'il s'agit d'un foyer pulmonaire. La nécrose liquide strouve alors précocément une voie d'ouverture dans les bronches, ce qui permet l'irruption d'air atmosphérique et y assure une pression d'oxygène bien plus élevée que celle qui règne dans les foyers tuberculeux habituels, pression qui, elle, est au meilleur cas égale à celle de l'oxygène dans le sang veineux, c'est-à-dire cinq fois moindre. La conséquence en est la stimulation marquée de la multiplication des bacilles dans les foyers caséux liquéfiés du poumon ouverts dans les bronches ; dans certains d'entre eux la teneur en bacilles peut être aussi élevée que celle des cultures pures. Il est vrai que cette situation extrême n'est pas réalisée dans tous les cas mais la tendance à la persistance d'une végétation bacillaire abondante dans les foyers nécrotiques liquides est générale.

Il importe de remarquer que le facteur responsable du degré de liquéfaction du caséum n'est pas sous la dépendance de l'immunité ; il est régi par l'inhibition plus ou moins précoce des enzymes cellulaires et tissulaires libérés lors de la nécrose, inhibition qui est elle-même due à des facteurs locaux encore inconnus. Il apparaît donc que l'une des actions immunitaires les plus efficaces qui puissent se dérouler dans l'organisme tuberculeux, la mort des bacilles dans le caséum solide n'est pas sous la dépendance d'aptitudes immunitaires générales : chez un même sujet, elle peut fort bien se produire dans certains foyers et faire défaut dans d'autres. Cet état de choses très singulier où il y a prédominance de facteurs locaux dans le rendement final de l'immunité, se manifeste tout particulièrement au cours des tuberculoses chroniques des espèces résistantes.

4 - Immunité naturelle expérimentale

On sait qu'il existe entre les espèces, les races et les individus de considérables différences de réceptivité à la tuberculose. Les différences que l'on observe à cet égard entre le cheval ou le rat, espèces très résistantes et le cobaye, le singe ou le boeuf, espèces très réceptives, fournissent une bonne illustration de cet état de choses. L'ensemble des aptitudes permettant à un organisme de s'opposer à l'infection tuberculeuse dès avant l'apparition de l'immunité spécifique est appelée naturelle. Bien que les mécanismes de cette immunité soient encore pour l'essentiel fort obscurs, on dispose à l'heure actuelle de certaines données expérimentales utiles à connaître, d'autant plus qu'elles ne sont pas sans liens avec le problème de l'immunité acquise.

a) Facteur héréditaire

Par des croisements appropriés de lapins issus de lignées dont les unes paraissaient déjà initialement plus réceptives et les autres résistantes à la tuberculose, Lurie est parvenu à fixer héréditairement

le caractère en question, c'est-à-dire à produire des lignées dans lesquelles le caractère de réceptivité ou de résistance est constant. A dose infectante égale, les animaux de la lignée réceptive sont atteints d'une tuberculose généralisée d'évolution rapide ; les animaux de la lignée résistante d'une tuberculose à prédominance pulmonaire, d'évolution lente.

b) Influences hormonales

Lorsqu'on soumet un lapin issu de la lignée résistante et infecté par le bacille bovin à un traitement par la cortisone, on constate que la tuberculose dont il est atteint ressemble en tous points à la tuberculose d'un lapin issu de la lignée réceptive et non soumis à un traitement par la cortisone (Lurie).

Certaines hormones thyroïdiennes agissent dans un sens opposé. Ainsi in vitro, des macrophages provenant de cobayes traités au préalable par la diiodothyronine montrent une résistance à l'infection tuberculeuse nettement plus forte que des macrophages témoins.

Ces faits ne prouvent bien entendu pas que les différences d'immunité naturelle sont dues à des facteurs hormonaux, mais ils prouvent que le degré d'immunité qui existe initialement n'est que l'un des facteurs qui règlent la gravité d'une tuberculose et que l'incidence de ce facteur peut être anihilée par d'autres.

c) Macrophages et immunité naturelle

L'une des constatations les plus importantes faites par Lurie est que dans la lignée résistante, l'aptitude des macrophages à détruire le bacille tuberculeux est d'emblée plus grande que dans la lignée réceptive. De ce fait, il est probable que les mécanismes qui interviennent dans l'immunité naturelle ne sont pas radicalement différents de ceux qui interviennent dans l'immunité acquise ; ils pourraient n'en être qu'une sorte de perfectionnement.

d) Immunité naturelle et immunité acquise

L'hypothèse a été émise de longue date que les différences d'immunité naturelle que l'on constate dans tant de circonstances pourraient être dues à des différences d'aptitude à acquérir l'immunité spécifique, les organismes peu réceptifs à la tuberculose n'étant rien d'autre que des organismes qui s'immunisent rapidement et efficacement. Sous cette forme extrême, l'hypothèse n'est pas exacte. Lorsqu'on infecte des lapins de lignée résistante et des lapins de lignée réceptive par un même nombre de bacilles et que l'on étudie comparativement l'évolution des bacilles dans leurs organes, on constate que, chez les lapins de lignée résistante, la teneur des organes en bacilles est plus faible dès les tous premiers jours, alors que l'immunité spécifique n'est pas encore présente (Lurie).

C'est là justement que l'aptitude initialement plus grande des macrophages résistants à détruire le bacille tuberculeux pourrait intervenir. Néanmoins, il existe des circonstances expérimentales dans lesquelles l'existence des différences d'aptitude à l'immunisation a été démontrée. Ainsi, Youmans, étudiant 4 races de souris différentes, a montré que lorsque des animaux d'âge, de sexe et de poids identiques appartenant à ces races sont vaccinés par le B.C.G., puis surinfectés par une même dose de bacilles virulents, la présence d'une bonne immunité mesurée par l'augmentation du temps de survie, est constatée avec une fréquence très inégale selon la race. On la trouve respectivement chez 80 %, 50 %, 35 % et 20 % des animaux selon la race en cause.

Lors d'autres expériences, il a été noté que dans certaines lignées de souris, les souris mâles répondent nettement mieux à l'immunisation que ne le font les femelles. Ces faits, bien qu'encore fragmentaires, tendent à créer un lien entre immunité naturelle et immunité acquise. Ils expliquent peut-être aussi pourquoi les résultats de la vaccination de l'homme par le B.C.G. peuvent varier considérablement même s'il s'agit de vaccinations techniquement excellentes.

II. - L'immunité chez l'homme

Les phénomènes d'immunité jouent un rôle considérable dans la tuberculose humaine : ils interviennent aussi bien dans la marche générale de l'endémie tuberculeuse qu'au décours de la tuberculose-maladie, dont ils expliquent certains caractères. Il faut souligner que l'espèce humaine considérée globalement est assez résistante à l'infection tuberculeuse, et qu'il est de fait fort difficile, dans de nombreuses circonstances, de faire la part de l'immunité naturelle et de l'immunité acquise dans le bilan global des effets de l'immunité.

Seuls certains faits particulièrement importants seront considérés ici : ils concernent l'infection tuberculeuse latente, l'éclosion de la tuberculose-maladie, la tuberculose-maladie en cours.

1 - L'infection tuberculeuse latente

a) Une première question d'une grande importance est de savoir s'il existe chez beaucoup d'hommes une immunité naturelle suffisamment forte pour empêcher l'implantation dans l'organisme, des rares bacilles apportés par une infection naturelle. A cette question, les faits obligent à répondre par la négative. A l'époque encore récente d'endémicité tuberculeuse très dense, époque d'ailleurs non encore révolue pour une grande partie de l'humanité, près de 100 % des citadins finissaient par réagir à la tuberculine, ce qui est le témoignage d'une implantation bacillaire réussie. Ainsi l'immunité naturelle de

l'homme n'est pas suffisante, sauf exceptions rarissimes, pour s'opposer à la prise de l'infection tuberculeuse.

2 - Tuberculose-maladie en cours

On sait qu'il est rare que la tuberculose-maladie ait chez l'homme une évolution aiguë et qu'elle soit généralisée à tout l'organisme : le plus souvent, elle est chronique et localisée à un seul organe.

Lors de la tuberculose pulmonaire, qui est de beaucoup la plus fréquente des tuberculoses, il est aisé de constater que l'immunité spécifique est présente et agissante, mais qu'elle est d'efficacité limitée.

L'intervention de l'immunité spécifique se manifeste en effet dans la lenteur d'extension de la tuberculose pulmonaire. Si l'on considère qu'il y a dans les bronches d'un tuberculeux cavitairé des bacilles plusieurs fois par jour et que ces bacilles sont aspirés dans les territoires pulmonaires sains lors des grands mouvements respiratoires accompagnant la toux, on est convaincu que l'apparition de lésions nouvelles devrait se faire à un rythme très rapide : or elle se fait à un rythme très lent, même en l'absence de toute mesure thérapeutique. Ce fait est presque sûrement dû à l'immunité spécifique qui parvient à détruire la plupart des embolies infectieuses très petites et composées chacune de peu de bacilles qui arrivent dans les alvéoles sains. Mais cette immunité est inopérante contre les bacilles dans leur source même, c'est-à-dire la caverne. La guérison spontanée d'une caverne est très rare. Les raisons de cet état de choses sont encore obscures. Dans la caverne, les bacilles sont en nombre immense ; de plus ils se trouvent habituellement dans une couche nécrotique liquide. Il se peut que l'inefficacité de l'immunité spécifique à l'égard de ces bacilles soit simplement due à leur nombre, dont on a vu l'incidence sur l'efficacité de l'immunité lors de l'étude expérimentale, et à leur relative inaccessibilité. Mais il se peut aussi que d'autres facteurs, des facteurs de paralysie des agents immunitaires, soient en cause dans le caséum déliquescent.

3 - Eclosion de la tuberculose-maladie

Les conditions immunitaires qui permettent l'éclosion de la maladie tuberculeuse sont encore très obscures. Etant donné qu'il est rare que la tuberculose-maladie ne soit pas précédée d'une phase prolongée d'infection tuberculeuse latente, c'est le passage de celle-ci à celle-là qui constitue immunologiquement, la grande inconnue. La tuberculose-maladie peut succéder aussi bien à la réinfection qu'à la primo-infection : dans les deux cas, les délais entre la pénétration des bacilles et l'éclosion de la maladie sont habituellement tels que

l'immunité spécifique devrait être présente. On peut concevoir que l'éclosion de la tuberculose-maladie soit bien due à une déficience de cette immunité : soit qu'il s'agisse d'un sujet constitutionnellement inapte à acquérir une bonne immunité spécifique, soit que les causes extérieures habituellement retrouvées à l'origine de la tuberculose (surmenage, sous-alimentation, etc...) aient pour effet de déprimer cette immunité. Mais l'on peut concevoir aussi un mécanisme tout différent : la formation dans l'organisme, d'une de ces lésions décrites plus haut, dans lesquelles les bacilles, devenus nombreux, échappent pour des raisons locales à l'action de l'immunité, alors que celle-ci reste parfaitement capable d'annihiler les bacilles ayant essayé à distance. Le ramollissement d'une lésion caséuse solide, avec la flambée bacillaire qui peut en être la conséquence, représente le type d'un parail événement : et de fait, de pareilles lésions ramollies (qui peuvent d'ailleurs être exiguës) sont souvent retrouvées lors du début de la tuberculose. Les causes de ramollissement, toutefois, restent très obscures. Les deux éventualités qui viennent d'être évoquées ne s'excluent pas d'ailleurs ; elles pourraient être deux voies différentes conduisant de l'infection tuberculeuse latente à la tuberculose-maladie.

Toutefois en l'état actuel de nos connaissances ce n'est là qu'une hypothèse.

B - HYPOTHESES PATHOGENIQUES DANS LA TUBERCULOSE AIGUE

Comme nous l'avons vu plus haut, trois facteurs entrent en jeu dans la défense contre la tuberculose :

- le bacille de Koch, agent pathogène et stimulus antigénique
- l'hypersensibilité retardée
- l'immunité spécifique.

Dans la tuberculose aiguë, chacun de ces facteurs peut expliquer les réactions anormales de l'hôte.

1.- Le bacille de Koch

Pendant longtemps, on a pensé qu'il s'agissait d'un bacille différent aviaire ou bovin qui donnait la tuberculose aiguë ; en fait ceci est faux et dans la plupart des cas où il a été isolé, il s'agissait d'un bacille humain.

Le bacille de Koch pourrait agir en induisant une tolérance

antigénique, c'est-à-dire qu'il empêcherait l'organisme, mis en présence de cette substance normalement immunogénique de répondre par une réaction immunitaire spécifique.

Cet état de tolérance peut être induit par :

- une faillite du système réticulo-endothélial, comme peuvent en provoquer les Rayons X, les antimitotiques.

- une inondation antigénique, c'est-à-dire l'introduction massive et répétée de bacilles de Koch dans la circulation à partir d'un foyer largement ouvert et bien vascularisé ; ceci est rarement retrouvé à l'autopsie sauf dans une observation où il existait un foyer pulmonaire largement ouvert dans une veine.

- une paralysie immunitaire, c'est-à-dire l'impossibilité pour le macrophage de métaboliser le bacille de Koch introduit en grande quantité. Cette dernière hypothèse semble la plus intéressante et tend à rejeter la responsabilité de l'affection plutôt sur une faillite des mécanismes cellulaires de défenses de l'hôte que sur des caractères de virulence ou de quantité particulièrement importante de bacille de Koch infectant.

2.- L'hypersensibilité retardée

Elle n'est pas abolie dans la tuberculose aiguë car, nous l'avons vu, la nécrose est liée à un phénomène d'hypersensibilité retardée.

Histologiquement, dans la tuberculose aiguë, tous les intermédiaires peuvent se voir entre des lésions typiques comprenant : nécrose caséeuse centrale, couronne de cellules géantes et épithélioïdes, couronne lymphocytaire et lésions de nécrose pure.

Ceci pourrait s'expliquer par un phénomène de consommation progressive des macrophages, ceux-ci étant progressivement détruits au fur et à mesure de leur arrivée dans les foyers tuberculeux jusqu'à épuisement complet du compartiment formant ces cellules réticulaires.

La négativation de la cuti, qui comme nous l'avons vu plus haut, n'est pas toujours observée, pourrait coïncider avec ce stade d'épuisement des macrophages.

3.- L'immunité spécifique

Elle dépend du système réticulo-endothélial puisque les anticorps humoraux ne jouent pratiquement aucun rôle en matière de tuberculose.

Le problème est de savoir si cette faillite du système réticulo-endothélial est primitive ou secondaire, c'est-à-dire si l'éclosion d'une tuberculose aiguë est toujours liée à la présence d'une maladie sous-jacente ou non.

Certains arguments plaident en faveur d'une maladie primitive :

a) L'âge des sujets

Il s'agit d'une maladie du sujet âgé et l'on sait que les réactions immunitaires diminuent spontanément avec l'âge.

b) Le terrain particulier

La cachexie, la dénutrition, les avitaminoses, le surmenage, une infection chronique dépriment les réactions de défense de l'hôte et favorisent la tuberculose aiguë.

c) Les constatations autopsiques

La tuberculose aiguë, en général, est un diagnostic d'élimination et c'est parce que l'autopsie n'a pas montré d'autres lésions que celles d'une tuberculose aréactive que l'on s'arrête à ce diagnostic.

Cette attitude prête à quelques critiques ; en effet la plupart des malades autopsiés ont reçu un traitement soit par la Prednisone, soit par une chimio-thérapie antimitotique qui, même à faibles doses, peut très bien induire une rémission de leucémie aiguë.

Par ailleurs, certains auteurs ont décrit des rémissions spontanées de leucémies aiguës au cours d'infections graves, qu'elles soient virales ou bactériennes.

L'étude anatomique, aussi minutieuse soit-elle, peut laisser échapper des foyers néoplasiques de petit volume, et de plus c'est une étude statique, elle ne donne pas d'idée sur l'état immunitaire du sujet ni sur le fonctionnement de son système réticulo-endothélial.

La fréquence de la surinfection tuberculeuse dans toutes les maladies entraînant une faillite du système immunitaire est grande et plaide en faveur d'un mécanisme secondaire :

a) Dans certains cas, le diagnostic est facile lorsque la maladie primitive précède nettement l'apparition de la tuberculose.

Oswald (1963) (63) ayant examiné 27.000 autopsies de malades décédés entre 1930 et 1961 au Saint Barts Hospital, trouve une tuberculose associée à une leucémie dans 8 % des cas. Il trouve une miliaire

dans 2,5 % des cas, ce qui est supérieur à la fréquence des miliaires dans une population normale. Sur ces cas de miliaires plus de la moitié étaient aréactives.

O'Brien (1954) (61) étudie 60 cas de tuberculoses aréactives, dans 22 cas, elles s'associaient à une leucopénie, dans 13 cas à une leucémie, dans 5 cas à une insuffisance médullaire, dans 5 cas à une splénomégalie myéloïde ; dans 2 cas à une polyglobulie, dans 1 cas à une maladie de Hodgkin.

Muller (59) signale que 12,8 % des malades décédés de leucémies aiguës ont une tuberculose à l'autopsie.

Lorsque le diagnostic est fait du vivant du malade, le traitement anti-tuberculeux permet la guérison de la tuberculose mais ne modifie en rien la maladie hématologique sous-jacente.

Outre les leucémies, qu'elles soient aiguës ou chroniques, la tuberculose aiguë s'associe avec une grande fréquence aux hémato-sarcomes, aux collagénoses, à certains traitements, en particulier la cortisone.

b) Lorsque la tuberculose aiguë précède l'apparition d'une hémopathie maligne, le problème est plus difficile.

Certains cas privilégiés, cependant, permettent de reconnaître cette éventualité.

Oswald (63) rapporte le cas d'un homme de 46 ans atteint d'une tuberculose aiguë hépatosplénique avec leucopénie à 300, le diagnostic ayant été fait par ponction-biopsie de foie. Le traitement anti-tuberculeux poursuivi deux ans ne guérit pas complètement le malade et celui-ci meurt trois ans après d'un cancer de l'estomac.

D'autres observations (Oswald, Corr, Dawborn) relatent l'apparition d'une leucémie aiguë myéloblastique deux ans après la découverte d'une tuberculose aiguë à forme aplasique.

Ces observations posent le problème des états pré-cancéreux et on connaît bien, tout en ne sachant pas les interpréter, l'existence d'anémies hémolytiques, d'aplasies et d'autres syndromes sanguins précédant de quelques mois voire de quelques années l'apparition d'une leucémie aiguë.

c) Parfois les deux affections semblent coexister, et l'on est frappé par l'absence d'infiltrats leucémiques dans les organes.

On peut alors penser que la leucémie aiguë est une maladie de la moelle et que ce n'est qu'en cours d'évolution qu'elle viendra infiltrer les organes. Ceux-ci sont déjà occupés par des lésions de

nécrose caséuse peu vascularisées donc inaptes à recueillir des foyers leucémiques.

γ

d) Pourquoi observe-t-on soit une sidération médullaire soit au contraire une réaction de prolifération médullaire ?

Le problème est loin d'être résolu. On peut imaginer qu'il s'agit d'un mécanisme assez voisin de celui qui survient dans la cancérogénèse :

Un agent X (terrain, facteurs génétiques, toxiques, facteur hormonal, bacille de Koch, virus leucémigène) entraîne dans certaines circonstances une baisse des mécanismes cellulaires de défense de l'hôte et une sidération médullaire ; c'est là qu'on observe les formes aplasiques de tuberculose aiguë, les états aplasiques préleucémiques ; secondairement, l'organisme réagit par un mécanisme humoral ou non, en stimulant la granulopoïèse. Celle-ci est rapidement incontrôlée, étant donnée la violence de l'agression, et on aboutit à une prolifération néoplasiques ou leucémoïde.

Ainsi le problème de savoir si la tuberculose aiguë est une maladie autonome ou si elle est toujours associée à une maladie néoplasique est en fait un faux problème. En effet, la question la plus importante est de savoir pourquoi il y a une baisse des réactions immunitaires de l'hôte. La tuberculose aiguë des organes hématopoïétiques pourrait être un bon modèle d'étude expérimentale du mécanisme de la faillite des défenses de l'hôte contre les agents cancérogènes.

V. - TRAITEMENT

Quels que soient les problèmes pathogéniques posés, qu'on considère cette affection comme une maladie autonome ou non, un problème pratique se pose, c'est celui du diagnostic précoce de la maladie et celui des indications d'un traitement d'épreuve anti-tuberculeux chez un sujet atteint d'une hémopathie un peu atypique.

L'optique est différente selon qu'il s'agit d'une réaction leucémotde ou d'une insuffisance médullaire :

- Dans les réactions leucémotdes, on donne comme argument diagnostique : l'atteinte marquée de l'état général, la fièvre élevée, l'absence de chute marquée des plaquettes. Tous ces signes peuvent se voir dans une leucémie aiguë habituelle et pourtant l'erreur est grave puisque ces sujets auront des drogues immunosuppressives. Sans préconiser un traitement anti-tuberculeux systématique qui doit être massif et prolongé, il faudrait prendre l'habitude de faire une myéloculture et une biopsie médullaire qui sont les examens les moins traumatisants pour le malade.

- Le problème des aplasies est différent : s'il existe une grosse rate, il faut penser à la tuberculose et essayer d'en faire la preuve ; s'il n'y a pas de grosse rate et si le chiffre des plaquettes est trop bas pour faire une ponction biopsie hépatique, un traitement anti-tuberculeux intense et prolongé semble parfaitement légitime même en l'absence de preuves bactériologiques, tout en sachant que ce traitement d'épreuve demandera souvent des mois de patience avant de donner des résultats patents.

Quant au traitement préventif, c'est-à-dire la vaccination par le B.C.G., il a peu de chances de faire disparaître la tuberculose aiguë aréactive. En effet, il s'agit rarement d'une tuberculose de primo-infection mais plutôt d'une forme particulière de tuberculose tertiaire, comme le laisse prévoir l'âge habituel des malades, lié à une faillite des mécanismes de défense immunitaire de l'hôte.

CONCLUSION

A partir de deux observations d'agranulocytose venant révéler une tuberculose aiguë, nous avons retracé le tableau d'ensemble des tuberculoses des organes hématopoïétiques.

Celles-ci ont une individualité clinique marquée par une fièvre au long cours, une atteinte importante de l'état général alors qu'au point de vue hématologique toutes les anomalies peuvent se rencontrer.

Le diagnostic peut, parfois, comme dans notre seconde observation, être porté sur la découverte d'un bacille de Koch dans un liquide d'ascite ou bien dans un liquide pleural, des examens de crachats, une ponction ganglionnaire, mais dans la majorité des cas, il ne peut être qu'histologique et il faut souligner l'intérêt de la ponction biopsie hépatique.

L'histologie montre tous les intermédiaires entre la lésion folliculaire typique de tuberculose miliaire et celle de la nécrose tuberculeuse aréactive.

Quelle que soit la conception pathogénique, maladie autonome ou maladie survenant sur un sujet porteur d'une autre affection grave, aux défenses immunitaires amoindries, il faut savoir la reconnaître, car, non traitée, l'évolution en est toujours mortelle.

Le traitement, lorsqu'il est entrepris précocément, peut amener la guérison comme le montrent nos deux observations, mais il doit être prolongé au moins deux ans, car les anomalies hématologiques sont très longues à se réparer.

Vu, le Président de Thèse
J. BOUSSER

Vu, le Doyen de la Faculté
G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- ANDRE J., SCHWARTZ R. -
Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia.
J.A.M.A. 178 : 615-620, 1961.
- 1bis.- ARENDS A. -
Blood disease and the so called generalized non reactive tuberculosis (typhobacillosis of Landouzy sepsis tuberculosa acutissima).
Acta Med. Scandinava. 136 : 417.428, 1950.
- 2.- BALL K., JOULES H., PAGEL W. -
Acute tuberculosis septicemia with leucopenia.
Brit. Med. J. 2 : 869.873, 1951.
- 3.- BARRON M. -
Pernicious anemia and tuberculosis. Is there an antagonism ?
JAMA. 100 : 1590, 1933.
- 3bis.- BERNARD J., DAUSSET J. et MAGIS C. -
Les cytopénies médicamenteuses.
Masson, Paris, 1965.
- 4.- BILSKI PASQUIER G. -
Les pancytopénies tuberculeuses sans splénomégalie notable.
Le sang. 29 : 100.104, 1958.
- 5.- BOTTINGER L.E., NORDENSTAM H.H. et WESTER P.O. -
Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin.
Lancet. 1 : 19, 1962.
- 6.- BOURGEOIS P., VIC DUPONT I., LEVY G.V. -
Tuberculose splénique cliniquement primitive avec pancytopénie et purpura.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. 73 : 515.519, 1957.
- 7.- BOUSSER J. et GUIBE -
Tuberculose et hémopathies.
Sem. Hop. Paris. 37 : 2547.2552, 1961.

- 8.- BOYDEN S.V. -
 Fixation of bacterial products by erythrocytes in vivo and by leucocytes.
 Nature 171 : 402, 1953.
- 9.- BULGARELLE D.R. -
 Su alcuni interassanti case Ematologici osservati durante il trattamento Streptomycinico.
 Minerva Pediatrica. 3 : 4927, 1951.
- 10.- CHEVALLIER P., BERNARD J., CHRISTOL D., BILSKI PASQUIER G.-
 La tuberculose aiguë pseudo leucosique.
 Sem. Hop. Paris. 30 : 765.774, 1954.
- 11.- CHEVALLIER P. -
 La tuberculose aiguë pseudo leucosique.
 Ann. Pédiatrie. 30 : 765, 1954.
- 12.- CHEVALLIER P. et CHRISTOL D. -
 Tuberculose des organes hématopoïétiques.
 Revue du Praticien. 4 : 1363.1369, 1954.
- 13.- COOPER W. -
 Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis.
 Ann. Int. Med. 50 : 1497.1501, 1959.
- 14.- CORR W.P., KYLE R.A., BOWIE E.J.W. -
 Hematologie changes in tuberculosis.
 The American Journal of the Medical Sciences.
248 : 709.714, 1964.
- 15.- CRAIL H.W., ALT H.L. et NADLER W.H. -
 Myelofibrosis associated with tuberculosis.
 Blood. 3 : 1426, 1948.
- 16.- CREYX J. -
 Sur un aspect de pseudo leucémie myélotide au cours d'une tuberculose aiguë pulmonaire.
 J. Med. Bordeaux. 128 : 673, 1951.
- 17.- DACIE J.V. -
 The haemolytic anaemias. Congenital and acquired.
 Part 3 : Secondary or symptomatic haemolytic anaemias. Second Edition.
 J. et A. Churchill L.T.D. London, 1967.
- 18.- DALGLEISH P.G. et ANSELL B.M. -
 Anaphylactoid Purpura in pulmonary tuberculosis.
 Brit. Med. J. 1 : 225, 1950.

- 19.- DAMON P. -
Contribution à l'étude des pancytopénies tuberculeuses.
A propos d'une observation.
Thèse Fac. Med. Paris. 1965.
- 20.- DAWBORN J.K. et COWLING D.C. -
Disseminated tuberculosis and bone marrow dyscrasias.
Australasian Ann. Med. 10 : 230.236, 1961.
- 21.- DOAN A. et WISEMAN B.K. -
The Monocyte, Monocytosis and Monocytic leukosis.
Ann. Int. Med. 8 : 383, 1934.
- 22.- DOMART A., DREYFUS B., ASLANIAN P. -
Leucopénie chronique d'évolution mortelle.
Tuberculose de la rate sans splénomégalie.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris. 73 : 367.375, 1957.
- 23.- DUFOURT M.A. -
La septicémie tuberculeuse gravissime et ses syndromes
sanguins.
Revue Lyonnaise de Médecine. p. 789.799 ; juillet-août 1957.
- 24.- EMERY J.L. et GIBBS N.M. -
Miliary tuberculosis of the bone Marrow with Particular Reference to the possibility of diagnostic aspiration biopsy.
British Med. J. 2 : 842.843, 1954.
- 25.- ENGELBRETH-HOLM J. -
A study of tuberculous splenomegaly and splenogenic control-
ling of the all emission from the bone marrow.
Amer. J. Med. Sci. 195 : 32, 1938.
- 26.- EVANS T.S., DELUCA V.A., WATERS L.L. -
The association of miliary tuberculosis of the bone marrow
and pancytopenia.
Ann. Intern. Med. 37 : 1044.1052, 1952.
- 27.- FAVEZ G. -
Anticorps spécifiques circulants.
Revue de tuberculose. 29 : 335.342, Avril 1965.
- 28.- FELDMANN W.H. et STASNEY J. -
Leukemiad Response of tuberculous Rabbits to administration
of tuberculoprotein.
Amer. J. Med. Sciences. 193 : 28, 1937.
- 29.- FINCH S.C., CASTLEMAN B. -
Pancytopenia and purpura presentations of case.
New England J. Med. 268 : 378-385, 1963.

- 30.- FISHER A.M., OSSMAN A.G., WILGIS E.F.S. et KRAVIS S.C. -
Generalized tuberculosis with pancytopenia. Report of a case
with aspergillosis as a terminal event.
Bull. Hopkins Hosp. 119 : 355.362, Novembre 1966.
- 31.- FOUNTAIN J.R. -
Blood changes associated with disseminated tuberculosis.
Report of four fatal cases and review.
Brit. Med. J. 2 : 76.79, 1954.
- 32.- FREEDMAN S.O. -
Circulating IgG (7s) hemagglutinins in pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 94 : 896.904, Dec. 1966.
- 33.- FULLERTON J.M. -
Blood changes associated with disseminated tuberculosis.
Brit. Med. J. 2 : 243, 1954.
- 34.- GARDNER F.H. et Meltier S.R. -
Leukemoid Reaction of Reaction of the blood associated with
miliary tuberculosis.
Blood, 4 : 767, 1949.
- 36.- GELIN G. -
Les splénomégaties tuberculeuses.
Sang. 25 : 172, 1954.
- 37.- GIBSON A. -
Monocytic leukaemoid reaction associated with Miliary
Tuberculosis and a mediastinal Teratoma.
J. Path. et Bacteriol. 58 : 469, 1946.
- 38.- GOUDEMAND M., LEDUC M. et DEVULDER B. -
Les tuberculoses miliaires nécrotiques avec manifestations
hématologiques.
Lille Médical. 7 : 433.447, 1962.
- 38bis.- GREENBERG M.S., COHEN J. -
The association of monomyelogenous leukemia with tubercu-
losis. One disease or two ?
Ann. of Intern. Med. 60 : 333.334, 1964.
- 39.- HEMMELER G. et LOB M. -
Anémie hémolytique par tuberculose de la rate.
Sang. 21 : 261, 1950.
- 40.- HILTS S.V. et SHAW C.C. -
Leukemoid blood reactions.
New England J. Med. 249 : 434, 1953.

- 41.- HORAWITZ I. et GOULICK D.F. -
Tubercli Bacilli in Bone Marrow.
Amer. Rev. Tubercul. 63 : 346, 1951.
- 58.- HOREAU J., NICOLAS G., NICOLAS F., DAVER J. -
Pancytopenie au cours d'une tuberculose aiguë septicémique.
Guérison.
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris. 115 : 263.273, 1964.
- 42.- HUGHES J.T., JOHNSTONE R.M., SCOTT A.C. et STEWART P.D.-
Leukaemoid reactions in disseminated tuberculosis.
J. Clin. Path. 12 : 307.311, 1959.
- 43.- IVERSON O.H. et OFSTAD E. -
Acute disseminated tuberculosis with haematological symptoms and corticosterad therapy.
Acta Medica Scand. 166 : 291, 1960.
- 44.- JUSTIN BESANÇON L., CHRETIEN J., GRIVAUX M., BAGUET J.C.
et DELAVIERRE Ph. -
Tuberculoses mortelles et tuberculoses méconnues.
Semaine des Hôpitaux. 42 : 1125.1131, 1966.
- 45.- JUSTIN BESANÇON L., PEQUIGNOT H., CHRETIEN J.,
DELAVIERRE Ph. -
Les formes hématologiques de la tuberculose.
Sem. Hop. Paris. 40 : 850.863, 1964.
- 46.- JUSTIN BESANÇON L., KLOTZ H.P., DEBRAY J., CHRETIEN J. et
CORNET A. -
Aspects hématologiques de la tuberculose de la rate.
Semaine des Hop. Paris. 29 : 4045.4048, 1953.
- 47.- JUSTIN BESANÇON L., PEQUIGNOT H. et LOCKART A. -
Hémopathies et septicémies tuberculeuses gravissimes.
A propos d'un cas de "leucose" aiguë avec tuberculose nécro-
sante multiviscérale.
Semaine des Hôpitaux. 3 : 187.196, 1959.
- 48.- KENT D.C. -
Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculosis skin
reactions.
Amer. Rev. Resp. Dis. 95 : 411.418, 1967.
- 49.- KENT D.C. -
Immunological studies in tuberculosis utilizing agargel dou-
ble diffusion in precipiting system.
Amer. J. Med. Sci. 252 : 212.216, Août 1966.

- 50.- KERNOHAN L.J. -
Aplastic anaemia complicating miliary tuberculosis.
Brit. Med. J. 2 : 399, 1950.
- 51.- LEMENAGER J., ROUSSELOT et SIGNORET Cl. -
Tuberculose aiguë anergique avec cytopénie sanguine et né-
crose ganglionnaire.
Revue de tuberculose et de pneumologie.
29 : 1053.1060, 1965.
- 52.- LEGGAT P.O., JONES G.P. et TAYLOR P.J. -
Tuberculous portal pyoemia with splénomegaly.
Brit. J. Tuberc. 47 : 221, 1953.
- 53.- LEVRAT M., BRETTE R., FOURNIER J. et THIVOLET J. -
Les aplasies médullaires au cours de la tuberculose nécroti-
que aréactive.
Revue Lyonnaise de Médecine. p. 717.726, Mai 1960.
- 54.- MANIGAND G., AUZEPY Ph., DELAMARE J., BASSET F., DEPARIS M.-
Les pancytopenies tuberculeuses. A propos d'une observation
de tuberculose de la moelle osseuse à forme anémique avec
insuffisance médullaire terminale.
Semaine des Hôpitaux de Paris. 8 : 494-500, 1966.
- 55.- MEDD W.E. et HAYHOE F.G.J. -
Tuberculosis miliary necrosis with pancytopenia.
Quart. J. Med. 24 : 351.363, 1955.
- 56.- MINICONI P. -
Tuberculose hépatique.
Presse Médicale. 75 : 81.84, 14 Janvier 1967.
- 57.- MODAI J., HERREMAN G., AUBERT P., HAZARD J. et DOMART A.-
Anémie hémolytique révélatrice d'une tuberculose hépato-
splénique.
Semaine des Hôpitaux de Paris. 13 : 797.801, 1965.
- 58bis.- MORROW L.B., ANDERSON R. -
Active tuberculosis in leukemia, malignant lymphoma and
myelofibrosis.
Arch. of Pathol. 79 : 484-493, 1965.
- 59.- MULLER G.L. -
Clinical significance of blood in tuberculosis.
London : The Commonwealth Fund, 1943.
- 60.- OBERMAN B. -
La septicémie tuberculeuse gravissime.
Presse Médicale. 70 : 1611.1612, 1962.

- 61.- O'BRIEN J.R. -
Non reactive tuberculosis.
J. clin. Path. 7 : 216-225, 1954.
- 62.- OLMER J., MONGIN M. et MARRIQ P. -
Les hémopathies tuberculeuses graves.
(A propos d'un cas atypique avec anémie mégalo-blastique).
Marseille Médical. 10 : 767.779, 1958.
- 63.- OSWALD N.C. -
Acute tuberculosis and granulocytic disorders.
Brit. Med. J. 2 : 1489.1496, 1963.
- 64.- PAAR J.A., SCHEINMAN M.M., WEAVER R.A. -
Disseminated non reactive tuberculosis with basophilia leukemoid reaction and terminal pancytopenia.
New England Journal of Med. 274 : 335, 10 Feb. 1966.
- 65.- PARIËNTE R., ETIENNE J.P., CHRETIEN J. -
Etude de 22 cas de tuberculose du foie anatomiquement démontrés. (Considérations étiologiques, cliniques, laparoscopiques et histologiques).
Semaine des Hop. de Paris. 71 : 2551.2553, 1963.
- 66.- PAULLEY J.W. -
Blood changes associated with disseminated tuberculosis.
Brit. Med. J. 2 : 411, 1954.
- 67.- POVTLIEGE P. -
Syndrome de panmyélophthisis et tuberculose généralisée à lésions nécrotiques.
Acta Med. Belg. 8 : 203.218, 1953.
- 68.- PUECH A., IZARN P., DERMENGNE M., OLIVIER G., EMBERGER J.M. -
Pancytopenie par tuberculose de la moelle osseuse, deux observations.
Gazette des Hop. 32 : 1413.1418, 1961.
- 69.- RAVINA A., PECHER Y., de BRUX J., HOUSSAY M. et SERRAU Ch. -
Syndrome agranulocytaire d'étiologie inconnue amélioré transitoirement par la Pénicilline. Rechute rapide. Mort après une période de quelques jours d'hyperthermie continue à 40°. Tuberculose aiguë hépatique, splénique et ganglionnaire découverte à l'autopsie.
Bull. et Mém. Soc. des Hop. de Paris. 64 : 117.123, 1948.
- 70.- RAUCH A.C. -
Response of leucocytes in culture from tuberculosis patients and vaccinated subjects.
Amer. Rev. Resp. Dis. 95 : 220.223, Feb. 1967.

- 71.- RAVINA A., CLAINÉ R., WEIL B. et DURNER -
Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile ; guérison par Streptomycine et splénectomie.
Presse Médicale. 43 : 943, 1952.
- 72.- SCHLEICHER E.M.-
Miliary Tuberculosis of the bone marrow.
Amer. Rev. Tuberc. 53 : 115, 1946.
- 72 bis.- SCHENK ZU SCHWEINSBURG.-
Sepsis tuberculosis acutissima bei angebokner Tuberculose.
Monatschr. f. Kinderheilk. 88, 145, 1945.
- 72 ter.- SCHMID -
Die generalisierten Tuberkulosen.
Stuttgart, 1951.
- 73.- STAFFURTH J.S. et SPENCER H. -
A leukaemic leukaemoid Response in miliary tuberculosis.
Blood. 5 : 1161, 1950.
- 74.- TATTERSELL P.E.R.-
Agranulocytosis and anemia associated with disseminated tuberculosis.
Brit. Med. J. 2 : 1351.1352, 1957.
- 75.- TOWNEY J.J. et LEAVELL B.S. -
Leukemoid Reactions to tuberculosis.
Archives of Internal Med. 116 : 21.28, 1965.
- 76.- WAREMBURG H. -
Lille Médical. 10 : 617.627, 1965.
- 77.- WEISSMAN-NETTER R., LEVY R. et LEVY R. -
Tuberculose spléno-ganglionnaire sans splénomégalie. Bicytopénie érythroleucocytaire. (Syndrome d'hypersplénisme dissocié). Avec présence d'anticorps antileucocytaires. Action décevante des antibiotiques, des corticoïdes, de la splénectomie.
Bull. et Mém. de la Soc. Med. Hop. Paris. 73 : 1078.1084, 1957.
- 78.- WITHERS K.L. -
Leukaemoid Reactions in disseminated non reactive tuberculosis : a review of the litterature with report of a case.
The Med. J. of Australia. 2 : 142.145, 1964.
- 79.- WINTROBE -
Clinical Hematology 5th Edition. Lea et Fibiger, Philadelphia, 1964.

